Zur

Pharmakologie der Camphergruppe

und der

ätherischen Oele.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät

der Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Abel Lapin.

Ordentliche Opponenten:

Dr. W. Gerlach. — Prof. Dr. W. Koch. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew.

Druck von C. Mattiesen.

1893.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета Императорскаго Юрьевскаго Университета.

Референтъ: Профессоръ Дръ. **Р. Кобертъ.**

Юрьевъ, 1 Мая 1893 г.

№ 348. Деканъ: **Драгендорфъ.**

Meinen theuern Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Mag das Schicksal mich noch so weit aus meiner Heimath vertreiben — in Dankbarkeit gedenke ich überall und immer der alten alma mater Dorpatensis.

Meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Kobert, der in uns, seinen Schülern, nicht nur Lust und Liebe zur wissenschaftlichen Forschung weckte, sondern auch durch eigenes Beispiel uns zu steter Pflichterfüllung ermunterte, bitte ich an dieser Stelle die Gefühle inniger Dankbarkeit für die in überaus liebenswürdiger Weise gewährte Unterstützung und Förderung auch dieser meiner Arbeit entgegennehmen zu wollen.

Meinen lieben Freunden und Collegen Dr. med. A. Grünfeld, Assistenten am Pharmakol. Institut und Drd. med. A. Neuberg danke ich für manche gute Rathschläge bei der Abfassung dieser Arbeit.

I.

Campher.

A. Historisches.

Campher nennt man im Allgemeinen eine Anzahl bei gewöhnlicher Temperatur meist fester, sauerstoffhaltiger Verbindungen, welche als Derivate von aromatischen Kohlenwasserstoffen angesehen werden, mit denen zusammen sie in verschiedenen Pflanzen vorkommen. Man nennt auch den Campher im Allgemeinen Stearopten, indem man darunter den in fester krystallinischer Form sich in der Kälte aus den sauerstoffhaltigen ätherischen Oelen abscheidenden Stoff versteht. — Aber unter „Campher" im engeren Sinne wird der gemeine oder Laurineen-Campher gemeint, der eigentliche käufliche Campher. — Es giebt noch eine Reihe von Verbindungen, die mit dem Laurineen-Campher chemisch verwandt sind, die aber verschiedenen Pflanzenklassen angehören, z. B. Alantcampher aus der Radix Helenii (Compositae), Pfefferminzcampher aus Folia Menthae Piperitae (Labiatae), Patchoulicampher aus Folia Patchouli (Labiatae), Borneocampher (von Dryobalanops Camphora) und noch andere, deren Eigenschaften theils noch nicht erforscht, theils mit denen von Laurineen-Campher Aehnlichkeit besitzen. — Der letztere wird nach seiner Heimath wohl auch Chinesischer oder Japanischer Campher genannt.

Der Campher ist schon seit uralten Zeiten als ein wichtiges Arzneimittel erkannt und angewandt worden.

In der chinesischen Literatur lässt sich der Campherbaum, y ü c h a n g, schon seit dem Jahre 477 vor Chr. nachweisen.

Der Name kommt eigentlich der heutigen Provinz Kiang si zu, wo Cinamomum Camphora sehr häufig ist. So hoch geschätzt dessen Holz schon in früher Zeit war, so wenig ist aber damals die Rede vom Campher selbst [1]). Doch ist es anzunehmen, dass in einem Lande wie China, wo ein höheres geistiges Leben schon in sehr früher Zeit entfaltet war, auch eine Kenntniss der Producte ihrer reichen organischen Natur nicht fehlte, und im Besonderen die der einheimischen Arzneistoffe. Unter den letzteren muss der mit hervorstechenden äusseren Eigenschaften versehene Campher schon längst eine arzneiliche Verwerthung gefunden haben.

In Japan ist eine sehr alte Bekanntschaft mit Heilpflanzen noch nicht nachgewiesen, doch wissen wir, dass die Japanesen schon vor Jahrhunderten die chinesischen „Pen t'sao" (Kräuterbücher) in ihre Sprache übertrugen und somit auch den Campher kennen lernen konnten. — Nach Maki [2]) soll der Campher in seinem Vaterlande schon in den frühesten Zeiten bekannt gewesen sein und soll als Antiparasiticum und Sedativum eine grosse Rolle gespielt haben.

Merkwürdig ist es, dass der in Asien populäre Campher in den alten indischen Schriften nicht vorkommt, obgleich man seine arabische Benennung „kafur" mit dem indischen „karpur" (weiss) in Beziehung bringen will. Auch die arabischen Gelehrten sprechen, wie wir unten sehen werden, von einem in Indien wachsenden „Campherbaume". Honigberger [3]), ein guter Kenner Indiens, sagt ebenfalls, dass die Hakims daselbst den Campher kennen und ihn gegen rheumatisches Fieber, Sodbrennen und, was sehr interessant ist, als Antidot gegen Opium anwenden.

Dagegen wissen wir absolut nichts über die Anwendung des Camphers bei den alten Griechen und Römern und wir

---

1) „Apotheker-Zeitung", Berlin, 1893, Nr. 14. Ref. aus dem 2. Theile des „Botanican Sinicum" von Bretschneider, Shanghai, 1893.

2) Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeïns und Alcohols auf das Herz. Strassburg, 1884, p. 9.

3) Honigberger, Früchte aus dem Morgenlande. Wien. 1851.

müssen annehmen, dass der Campher dem classischen Alterthum völlig unbekannt war.

Wohl aber sehr früh scheint der Campher in Arabien und Persien bekannt gewesen zu sein, denn er findet sich im Koran schon als eine bekannte und zugleich hoch geschätzte Substanz erwähnt und heisst dort „Kafûr".

Von den arabischen Gelehrten soll nach Berendes[1]) Rhazes (850—923 n. Chr.) der erste gewesen, der die arzneiliche Verwendung des Camphers eingeführt hat. — Rhazes[2]) betrachtet den Campher als kalt und flüchtig; er sagt, er setze die Hitze des Gehirns und des übrigen Körpers herab. Wird er in grosser Menge genommen, so verursacht er Schlaflosigkeit; er verursacht ein Gefühl von Kälte in den Nieren und der Harnblase. Er coagulirt den Samen und verursacht ein Gefühl von Kälte an den an und für sich kühleren Körpertheilen.

Rhazes berichtet auch über die Meinungen von Misib, Mesarguil und Bimasui bezüglich der Campherwirkung.

Misib empfiehlt den Campher im Allgemeinen gegen pathologische Ausflüsse.

Mesarguil erzählt, dass einer seiner Bekannten 6 Drachmen Campher pro dosi einnahm, bekam darauf Verdauungsstörungen und wurde impotent.

Bimasui empfiehlt ihn ebenfalls gegen Ausflüsse und fügt hinzu, der Campher verursache ein vorzeitiges Ergrauen der Haare.

Ein anderer arabischer Autor, Meseab, empfiehlt den Campher bei Epistaxis zum Kauen mit Rosinen.

---

1) Berendes, Die Pharmacie bei den alten Culturvölkern, Halle, 1891. Bd. II, p. 131.

2) Die folgenden historischen Angaben über die Anwendung des Camphers bei den arabischen Gelehrten entlehnte ich dem für die Geschichte der Medicin sehr wichtigen Werke: „The seven Books of Paulus Aegineta, translated from the Greek. With a commentary, embracing a complete view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans and Arabians on all subjects connected with medecine and surgery. By Francis Adams. 3 Vol. London, 1844. Appendix, p. 427.

Mesarugie, ein anderer Autor, sagt, der Campher verursache in grossen Dosen Verdauungsstörungen und verhindere die Samenbildung.

Wieder ein anderer arabischer Autor, Ibn Mesuai, sagt, der Campher wirke auf den Darm adstringirend, verursache ein frühzeitiges Ergrauen der Haare und sei nützlich bei heissen Geschwüren.

Ibn Amram sagt, der Campher werde mit Nutzen an entzündeten Stellen applicirt und stärke den Körper und die Gefühle; er sei nützlich bei der Cholera im Verein mit anderen adstringirenden Mitteln. Derselbe Autor citirt die „Medicina Antiqua“, um die adstringirende Wirkung des Camphers auf den Darm und die ergrauende auf die Haare zu beweisen.

Der berühmte arabische Arzt Ali-ben-Abbas empfiehlt den Campher in seinem Werke, aber wir haben in der barbarischen Uebersetzung seiner „Materia Medica“, fügt Francis Adams hinzu, unmöglich Genaueres über den Campher herauslesen können.

Ibn Serafiûn (Serapion) ist der alte Autor, der ausführlich über den Campher spricht. Er glaubt, der Campher finde sich in Indien und China vor und werde in der Jahreszeit „wann es am meisten donnert“ dort producirt.

Isaac-ben-Amran, ein hervorragender arabischer Gelehrter, liefert uns die beste Beschreibung verschiedener Campherarten, mit einer kurzen Mittheilung über die Reinigungsmethode des Camphers mittels Sublimation. Der Campher, sagt dieser Auter, werde angewandt gegen Entzündung, Vertigo und Cholera, in Form von Räucherungen mit Myrrh, Rosen-Oel und Sandelholz. Der Campher ist nach diesem Autor ein Antiaphrodisiacum und verursacht auch ein vorzeitiges Ergrauen der Haare. Mit Lattich gekaut hebt er den „Hitzezustand des Gehirns“ (the hot intemperament of the brain, F. Adams) auf und verursacht Schlaf; er verhindert Nasenbluten und überhaupt jeglichen Ausfluss; der Campher ist ein integrirender Bestandtheil aller Räucherungen und Salben.

Die Abhandlung über den Campher von Ibn-Sina

(Avicenna) „dem Arzt der Aerzte," ist noch genauer. Ibn-Sina beschreibt einige Arten desselben; er sagt, der Campher stamme von einem grossen Baume her, welcher als Obdach einer Menge von Thieren dienen kann; er erzählt weiter, er habe das betreffende Holz gesehen: es sei weiss, spröde, leicht und enthalte in seinen Poren Reste von Campher. Er empfiehlt den Campher in denselben Fällen wie Ibn Serafiûn und zwar bei Entzündungen, Epistaxis, Vertigo und bei acuter Ophthalmie; betrachtet, gleich demselben, den Campher als Andiaphrodisiacum und als Mittel gegen Ausflüsse.

Ibn Mesuai empfielt eine Art „Camphertrochiscen" bei Gallenfieber, Magen- und Leberleiden, Gelbsucht, bei Phthisis und hectischem Fieber.

Ibn-el-Beitar giebt nähere Auskünfte über den Campherbaum an, sagt ebenfalls, der Campher werde am meisten in der „Donner-Zeit" producirt; er empfiehlt ihn gegen Kopfschmerzen. An einer anderen Stelle sagt er, der Campher sei ein Antiaphrodisiacum, verursache Schlaflosigkeit, setze den Tonus des Magens herab. Der Campher wird nach diesem Autor auch zu Augenwässern beigemengt und besonders benutzt, um in cariöse Zähne hineingestopft zu werden.

Simon Seth ist nach Francis Adams der einzige griechische Autor, welcher über Campher schreibt. Er sagt, der Campher bilde die Thränen eines in Indien wachsenden Baumes; dieser Baum ist so gross und mächtig, dass hundert Menschen von seinem Schatten geschützt werden können; er gedeihe auf Gebirgen in der Nähe der See; das Holz dieses Baumes ist leicht und durchlöchert. Dieser Autor empfiehlt den Campher besonders in acuten fieberhaften Krankheiten und bei Entzündungen. Der Campher, sagt er weiter, verursacht ein kühlendes Gefühl in den Nieren und den Vasis spermaticis und coagulirt das Blut.

In Persien ist der Campher, wie schon oben bemerkt wurde, sehr früh bekannt gewesen. Es ist anzunehmen, dass die Perser die Kenntniss des Camphers wie vieler anderen Arzneistoffe den Arabern zu verdanken haben. Das bekannte Werk

des berühmten persischen Pharmakologen des 10-ten Jahrhunderts (n. Chr.), Abu-Mansur-Muwaffak-bin-Ali-Hirawi, — welches zum ersten Mal vor Kurzem in Uebersetzung und mit Commentarien versehen erschienen ist[1]), — trägt das Gepräge des arabischen Einflusses. Die genaue Kenntniss der arzneilichen Verwendung des Camphers, die Abu-Mansur an den Tag legt, erweist sich bei näherer Betrachtung als eine Summe der schon früher aus den arabischen Werken bekannten Thatsachen und legt somit einen Beweis für die grosse Belesenheit des persischen Gelehrten ab, der, wie es hier bemerkt zu werden verdient, sehr häufig in seinem Werke den Rhazes citirt.

Der Campher, sagt Abu-Mansur, stillt das Nasenbluten, wenn man etwas davon mit dem Saft der trockenen Datteln zerreibt und in die Nase hineinbringt. Bei Kopfschmerzen und acuten Krankheiten des Kopfes und des Körpers leistet er gute Dienste, wenn man ihn zum Riechen benutzt oder auch in die Nase einzieht; er stärkt das Herz, welches in Folge von Hitze abgeschwächt ist. Auch als Umschlag auf den erhitzten Magen und die Lebergegend angewendet, ist er von Nutzen; mit Wachssalbe gemischt und auf das erhitzte Herz gelegt, bietet er gute Dienste. Beim innerlichen Gebrauch vermindert er den Samen und unterdrückt die Lust zum Beischlaf, kühlt die Nieren und die Blase und ruft schlechte Krankheiten hervor. Das anhaltende Riechen daran verursacht Schlaflosigkeit; mit anderen Arzneimitteln gemischt als Trochiscus eingenommen, nützt er gegen heisse Fieber, besonders bei acuten Krankheiten und bei Febris continua. Mit Augenmitteln gemischt angewendet, stärkt er die Augen und entfernt Krankheiten von ihnen.

Wir ersehen also, dass dem Perser Abu-Mansur die Ehre gebührt, die wichtigste Eigenschaft des Camphers und zwar

1) Abu-Mansur, Liber fundamentorum pharmakologiae, nach dem Urtext übersetzt und mit Erklärungen versehen von Abdul Achundow in Band III der „Historischen Studien“ aus dem pharmakologischen Instit. zu Dorpat. Herausgegeben von Prof. R. Kobert, Halle, 1893.

seine stimulirende Wirkung auf das Herz richtig erkannt zu haben, — während in der europäischen Medicin der Campher erst seit dem 17. Jahrhunderte als Excitans bei Herzschwäche in Anwendung kam.

Im 6. Jahrhundert vermuthlich brachten die Araber den Campher nach Europa, denn zuerst erwähnt ihn Aëtius als ein Mittel gegen Entzündung, Schwindel, Cholera und als ein Antiaphrodisiacum.

In folgenden Jahrhunderten fehlte nie der Campher im Arzneischatze der Aerzte und wie schon oben bemerkt, spielt er seit dem 17. Jahrh. bis auf unsere Tage als Excitans beim Collapsus eine der wichtigsten Rollen. Einen eclatanten Beweis für den hohen therapeutischen Werth des Camphers liefert uns die über ihn seit dem Jahre 1660 vorhandene überaus reiche Literatur, bezüglich der ich auf das veraltete, aber noch heute geschätzte Buch von Strumpf[1]) verweise.

Hier gerade im „Historischen Theile“ scheint es mir am passendsten eines Mannes zu gedenken, der in der Geschichte des Camphers eine gewisse „Berühmtheit“ erlangte. Es ist Raspail, welcher in der Mitte dieses Jahrhunderts in dem Campher ein Universalheilmittel gefunden zu haben glaubte. Er hat Campher-Cigaretten und Campher-Dosen erfunden und dachte, die Menschen von all' ihren Leiden zu befreien, indem er sie in „Campher-Raucher“ und „Campher-Schnupfer“ verwandeln wollte.

B. Der Campherbaum und die Gewinnung des Camphers.

Die Heimath dieses also seit Alters her und so vielfach angewandten Mittels ist, wie schon bemerkt wurde, China und Japan und zwar die südlichen Provinzen Japans — Tosa, Hiuga

1) Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, 2 Bde, Berlin, 1848, p. 702.

und Satusma. In den letzten sind dichte Wälder vorhanden, die ausschliesslich aus Bäumen der Klasse Lauraceae bestehen; Laurus Camphora heisst der Baum, aus welchem der Campher gewonnen wird. Dieser lange lebende, immergrüne Baum, dessen sämmtliche Theile, besonders die Wurzel nach Campher riechen und schmecken, ist gross und mächtig. Es giebt in der Nähe von Nagasaki solche, die 10—12 Fuss im Durchmesser messen. In manchen Stellen in Kiu Shiu sollen Campher-Bäume vorhanden sein, die bis 20 Fuss im Durchmesser besitzen. Der Stamm des Baumes ist gewöhnlich von 20—30 Fuss hoch. Der in allen Richtungen mit seinen Zweigen proportional sich ausbreitende grosse Baum mit geschichteten eiförmigen zugespitzten Blättern, kleinen weissen Blüthen und dunkelrothen erbsengrossen Beeren bildet eine sehr schöne Erscheinung [1]). Sein hartes, weisses, roth geädertes Holz wird in China und Japan als feines Möbelholz und beim Schiffsbau benutzt und auch für Insectensammlungen nach Europa gebracht, da es den Camphergeruch dauernd bewahrt.

Der Campher wird aus allen Theilen des Baumes bereitet, besonders aus dem Holz. Die bei den Eingeborenen übliche Methode der Campherproduction ist sehr primitiv und besteht aus folgendem [2]):

Der Baum wird gefällt, in kleine Stücke zerschnitten, die in einen Holzhelm gelegt werden; derselbe ist mit einem durchlöcherten Boden versehen (zum Durchlassen der sich unten bildenden Wasserdämpfe) und an das obere Ende eines theilweise mit Wasser gefüllten eisernen Topfes angebracht. Der Topf wird auf einen langsam brennenden Holzherd gestellt. Vom oberen Ende des Holzhelms, welcher mit einem dampfdichten Deckel versehen ist, führt eine Bambusröhre zu einem anderen Helme, welcher seinerseits mittels einer Bambusröhre mit einem dritten Helme verbunden ist. Dieser dritte Helm ist durch eine durchlöcherte Zwischenwand in eine obere und untere Abtheilung ge-

1) Pharmacentical Journal and transactions, London, 1892, p. 482.
2) Pharmaceut. Journal and transactions, l. c.

theilt. Die durchlöcherte Zwischenwand ist in der oberen Abtheilung mit Stroh bedeckt. Bei dem mittels dieser Vorrichtung vorgenommenen Destillationsprocess wird ein Theil des sublimirenden Campheröls zum Rohcampher abgekühlt und bleibt in der oberen Abtheilung des letzten Helmes auf dem Strohlager liegen, während der übrige Theil des sublimirenden Campheröls und der zu Wasser verdichtete Wasserdampf in die untere Abtheilung aussickern, so dass das Campheröl allein dort bleibt. — Eine weitere Reinigung erfährt der auf diese Weise gewonnene Rohcampher durch Pressen und schliesslich wird er durch Sublimation in Glaskolben („Bombolas") raffinirt. — Der nach Europa aus China kommende Rohcampher ist in mit Blei ausgeschlagenen Kisten verpackt; aus Japan kommt er zu uns in Fässchen, sogenannten „Tubs" an[1]). — Die Raffinade der europäischen Fabriken hat von den „Bombolas" die Form von in der Mitte durchlöcherten Kuchen, welche 4—6 Kgr. wiegen. Die amerikanischen Fabriken pressen den sublimirten Campher in flache Scheiben von 40 Ctm. Durchmesser, wodurch er dichter und weniger flüchtig wird[2]). In diesem Jahre hat sich in Japan eine amerikanische Gesellschaft gebildet, welche die Raffinirung des Camphers an Ort und Stelle betreibt. Der raffinirte Campher stellt eine weisse, fettig glänzende krystallinische Masse von eigenthümlichem Geruch und Geschmack dar. Auf dem Wasser schwimmt der Campher mit kreisenden Bewegungen. — Der officinelle Campher stellt eine krystallinisch-körnige, vollkommen farblose, durchsichtige, fettglänzende und etwas fettig anzufühlende Masse dar, welche brüchig ist, aber erst nach Befeuchtung mit Alcohol (oder einem anderen Lösungsmittel) sich zu feinem Pulver verarbeiten lässt. Er verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur; die an den Wänden des Aufbewahrungsgefässes sich ansetzenden Krystalle gehören dem hexagonalen Systeme an; er ist daher doppelbrechend, schmilzt bei 175° C. entzündet sich leicht und verbrennt vollständig mit

1) Tub of Camphor enthält 28—40 Kilo Campher.
2) Moeller. Lehrbuch der Pharmcognosie, Wien 1889.

russender Flamme. In Wasser ist er wenig (in 3000 Th. von 20° C.), leicht in Alcohol, Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, fetten und ätherischen Oelen löslich. In concentrirter Lösung dreht er die Polarisationsebene stark nach rechts.

Der Verbrauch des Camphers zu medicinischen Zwecken ist in der letzten Zeit in colossalen Proportionen gestiegen, so dass die Production mit demselben kaum noch Schritt halten kann und der Campherbaum soll in Japan gerade zu ausgerottet werden. Diese Thatsache würde sehr betrübenden Characters sein, wenn sie durch Consulatsberichte nicht widerlegt worden wäre; es sollen nach den letzteren in Japan Wälder in einer Ausdehnung vorhanden sein, die jede Besorgniss ausschliesst. Andererseits ist aber nicht zu verkennen, dass die Production von Campher dem Weltbedarf gegenüber entschieden zu klein ist, nachdem sowohl in der Celluloid-Industrie als auch in der Fabrication von rauchlosem Pulver zwei Consumenten von ungeheuerer Bedeutung erstanden sind. Es ist daher dringend zu wünschen, dass die Anpflanzung des Campherbaumes in Japan möglichst weiter ausgedehnt werde, und dass man auch in anderen Ländern mit geeignetem Klima Culturversuche unternehmen möge.

Diese Culturversuche sind desto mehr wünschenswerth als nach Rein[1]) der Campherbaum in Ober- und Mittel-Italien, wahrscheinlich auch in vielen tropischen und subtropischen Ländern sehr gut gedeihen würde.

Als Nebenproduct bei der Rohcampher-Production ist oben schon das Campheroel erwähnt worden. Wird der Destillationsprocess bei der Rohcampher-Production fractionirt ausgeführt, so bildet die erste Fraction das sogenannte leichte Campheroel von spec. Gew. 0,920, — in der letzten Fraction wird ein schweres Campheroel von spec. Gew. 0,970 welches bei 240°—300° siedet, erhalten. — Das leichte Campheroel, welches bei 175 bis 180° C. siedet, findet in Japan selbst grössere Verwendung und zwar ausser für Seifen auch zur Leder-Verarbeitung, als Schutz-

1) Rein, Japan, nach Reisen und Studien.

mittel gegen Motten und sonstigen Verderb. Auch als Brennöl wird es in Japan benutzt. Ausser in Japan findet es auch in anderen Ländern zu verschiedensten Zwecken Verwendung [1]). Viel mehr verbreitet ist das schwere Campher-Oel, welches bei 240 bis 270° C. siedet. — Dasselbe ist von blassgrüner Farbe und obwohl von öliger Consistenz, doch flüchtig. Es ist durchaus unschädlich, sehr schwer entzündlich und wirkt stark antiseptisch. Die Fähigkeit, Harze aller Art, selbst Gummi elasticum zu lösen, ist ihm in hohem Grade eigen, dabei macht es Lacke, ohne das Trocknen wesentlich zu beeinträchtigen, geschmeidiger, weicher. Ganz besonders bewährt hat es sich als Zusatz zu dem gewöhnlichen Colophonium-Lack. Das schwere Campheröl eignet sich ferner ausgezeichnet zur Verdeckung des strengen Geruches der Mineral-Oele, Wagenfette etc. und zwar ohne die Schmierfähigkeit derartiger Producte irgendwie zu beeinträchtigen. Ebenso gute Dienste leistet es in der Seifenfabrication zur Beseitigung des üblen Talggeruches oder des penetranten Geruches anderer mit Benzin oder Schwefelkohlenstoff ausgezogener Fett- und Oelsorten, Klauenfett, Knochen-Oel etc. — Ganz besonders wird es empfohlen zum Parfümiren ordinärer Schmier- und Fass-Seifen.

C. Chemisches.

Auch in Bezug auf seine chemischen Bestandtheile unterscheidet sich das leichte Campher-Oel wesentlich vom schweren. Das leichte Campher-Oel enthält ausser kleinen Mengen eines gegen 160° C. siedenden Terpens: $C_{10}H_{16}$ (Pinen) auch ein mit dem Dipenten identisches Terpen: $C_{10}H_{16}$, sowie geringe Menge von Phellandren: $C_{10}H_{16}$. Die höher siedenden Antheile des Campher-Oels, das sogenannte schwere Campher-Oel enthält Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$, Safrol: $C_{10}H_{10}O_2$, Eugenol: $C_{10}H_{12}O_2$, Cineol: $C_{10}H_8O$ (Eucalyptol) wahrscheinlich auch Ter-

1) Berichte der Fabrik aetherischer Oele von Schimmel et Co., Leipzig, 1890—2.

pineol: $C_{10}H_{16} + H_2O$ und endlich Campher: $C_{10}H_{10}O$. Der sich hier im Verein mit verschiedenen Körpern vorfindende Campher ist entweder flüssig oder fest, — und zwar enthalten die älteren Bäume den Campher meist im festen, krystallinischen Zustande, während die jüngeren Bäume den Campher flüssig nebst dem Campher-Oel in ihren Zweigen und Blättern bergen. Dieser verschiedenartige Zustand des Camphers, der vom Alter des Baumes abhängt, lässt die Vermuthung aussprechen, dass der Campher sich allmählig durch Oxydation der Terpene gebildet hat. Die Verwandtschaft des Camphers mit den Terpenen ist auch aus ihrer chemischen Structur ersichtlich. Wie die Untersuchungen von Riban[1]), Gladstone[2]), Wallach[3]), Tilden[4]), Kachler[5]) und Brühl[6]) bewiesen haben, stehen die Terpene $C_{10}H_{16}$ in naher Beziehung zu Para-Cymol: $C_{10}H_{14}$ in welches sie sämmtlich durch Entziehung zweier Atome Wasserstoff verwandelt werden können. Diese Verwandtschaft der Terpene mit den Verbindungen der aromatischen Gruppe findet nach den oben genannten Autoren ihre Bestätigung auch in dem Umstande, dass die Terpene durch Oxydation (mit verdünnter Salpetersäure) neben anderen Säuren auch Toluylsäure und Terephtalsäure liefern. Schliesslich ist die Zugehörigkeit der Terpene zu den aromatischen Körpern dadurch bewiesen, dass es kürzlich gelungen ist, von dem Citren (einem Terpen) zu einem Benzolderivat, nämlich dem Carvol resp. Carvacrol zu gelangen. Man kann also auf Grund der oben genannten Argumente die Terpene als Dihydrüre des Para-Cymol annehmen.

$C_6H_4\begin{cases}CH_3\\C_3H_7\end{cases}$ Para-Cymol. $\qquad$ $C_6H_6\begin{cases}CH_3\\C_3H_7\end{cases}$ Terpen.

1) Ann. chim. phys. [5] 6, 417 (1875).

2) Journ. Chem. Soc. 17, 1; 49, 614 (1886).

3) Ann. Chem. Pharm. 230, 253 ff. (1885); 239; 17 ff. (1887); 241, 315 (1887).

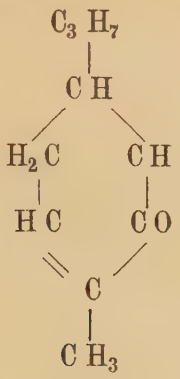
4) Journ. Chem. Soc. 31, 247 (1878); 32, 286 (1879); Berichte d. deutsch. chem. Ges. XII, 1132 (1879.)

5) Ann. Chem. Pharm. 197, 86 (1879).

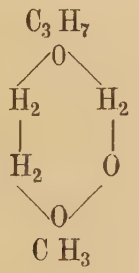
6) Berichte d. deutsch. chem. Ges. XXI, 145 und 457 (1888).

Aber auch der Campher lässt sich in Para-Cymol leicht überführen und deswegen hat man ihn als ein Derivat des Tetrahydroparacymols und zwar als ein Ketoderivat aufzufassen versucht.

Dieser letzteren Auffassung entsprechend construirte Kekulé seine bekannte Formel des Camphers, indem er die Anwesenheit einer Aethylenbindung in derselben annahm.



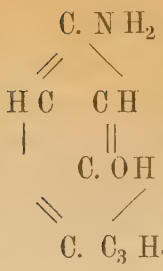
Brühl[1]) nimmt auf Grund des chemisch-physicalischen Verhaltens des Camphers statt einer Aethylen- eine Parabindung an und modificirt deswegen die Kekulé'sche Constitutionsformel des Camphers folgendermassen:



Diese von manchen Chemikern noch bestrittene Gegenwart einer Propylgruppe im Campher wurde neuerdings von Cazeneuve[2]) im positiven Sinne bewiesen, indem er vom Campher ausgehend zu einem neuen Propylamidophenol gelangte. Die Constitution dieses Körpers nimmt Verf. auf Grund der von ihm ausgeführten Reactionen folgendermassen an:

1) l. c.

2) Compt. rend. T. 115, 1892 p. 825.



Verf. schliesst daraus, dass der Campher doch ein Paracymolderivat ist. Bekanntlich ist es bis jetzt noch nicht gelungen, umgekehrt das Para-Cymol in ein Terpen resp. Campher umzuwandeln, welcher Umstand Veranlassung gegeben hat zur Annahme einer von manchen Forschern in Abrede gestellten chemischen Verwandtschaft zwischen den oben genannten Körpern [1]). Allein gegen die Unhaltbarkeit solcher Annahme lässt sich auf Grund vieler chemischen Thatsachen auch Vieles einwenden.

Dagegen verdienen Beachtung die neuerdings von Wallach [2]) gemachten Untersuchungen über die Campher- und Fenchon-Reihe. „Die Frage nach der Constitution des Camphers", sagt Verf. in seiner Abhandlung, „ist nun in eine ganz neue Phase getreten mit der Entdeckung des Fenchons (Fenchon ist nach Verf. die zwischen 190 und 193° siedende Fraction des Fenchelöls). Beide Verbindungen ähneln sich im Verhalten bis beinahe in die kleinsten Details. Ihr atomistischer Bau muss demnach ein eminent ähnlicher sein." Bezüglich der weiteren Auseinandersetzungen des Verf. muss auf seine Abhandlung im oben genannten Bande der Annalen verwiesen werden.

Aus diesen Auseinandersetzungen ist die Verwandtschaft der chemischen Structur des Camphers und der Terpene, sowie die Zugehörigkeit der beiden zur aromatischen Reihe ersichtlich. — Auf Grund unserer näheren Kenntniss der chemischen Natur des Camphers, können wir denselben auch künstlich darstellen und zwar erstens durch Oxydation von Campher-Oel und Bor-

1) Oddo. Gaz. chim. XXI. 2, 567—569.

2) Liebigs Ann. der Chemie Bd. 269 p. 326, 1892; Bd. 259 p. 324, 1890; Bd. 263, p. 129, 1891. Siehe auch darüber Ber. d. deutsch. chem. Ges. Jahrg. XXIV p. 1553, 1891.

neocampher mit Salpetersäure; durch Einwirkung von unterchloriger Säure auf Borneocampher oder Borneolchlorid: C_{10} H_{17} ClO; durch Oxydation von rechts drehendem Camphen mittelst Platinmohr und Chromsäure, durch Behandlung von rechtsdrehendem Terpentinöl mit Kaliumhypermanganat. — Neuerdings ist der Campher noch auf folgende Weise künstlich dargestellt worden: durch das aus dem Rohterpentin destillirte, in flüssigem Zustande befindliche Terebinthen lässt man Chlorwasserstoffgas streichen, so dass eine Chlorwasserstoffverbindung entsteht. Die letztere wird in bekannter Weise von ihrer flüssigen Isomere getrennt und gereinigt und hierauf mit einem Alcalicarbonat in einem Destillationsapparat bis auf ungefähr 120° C. erhitzt, damit sich Campher bildet. Der letztere wird dabei in hinreichend reinem Zustande gewonnen, um in Dampfform der Einwirkung von Ozon oder ozonisirter Luft unterworfen werden zu können, so dass das Camphen $C_{10}H_{16}$ in Campher $C_{10}H_{16}O$ umgewandelt wird. Der so gebildete Campher wird dann in passende Formen comprimirt oder geschmolzen oder der gewöhnlichen Sublimation unterworfen [1]).

D. Therapeutische Anwendung des Camphers.

Seit Alters her wird der Campher als Arzneimittel mit grossem Erfolge angewandt. — Empirisch entdeckt haben seine arzneilichen Eigenschaften durch Jahrhunderte zum Heil der leidenden Menschheit gedient. Die neue experimentelle Medicin vermochte beinahe nichts aus den alten Erfahrungen zu streichen, aber leider auch nicht alle aufzuklären und so bleibt der Campher noch bis heute unaufgeklärt in allen seinen Wirkungen — allein eines steht fest: seine grosse heilbringende Kraft. Schon über ein Jahrtausend und in seinem Vaterlande wahrscheinlich noch länger, wird der Campher als Sedativum und Antiaphrodisiacum angewandt, worauf auch der alte apho-

1) Chemiker-Zeitung, 1832. Nr. 88.

ristische Satz hinweist: Camphora per nares castrat odore mares. Diese Eigenschaft des Camphers hat man seiner lähmenden Wirkung auf das Rückenmark zuschreiben wollen. Man findet allerdings in der älteren Literatur auch entgegengesetzte Meinungen ausgesprochen, d. h. dass der Campher die Geschlechtswerkzeuge in einen erregten Zustand versetzt [1]). Auf experimentelle Angaben sich stützend hat die neue Medicin doch als Antaphrodisiacum den Campher beibehalten und die lähmende Wirkung des Camphers als bewiesen betrachtet, denselben sogar als Andidot bei Strychninvergiftungen empfohlen. Man wendet den Campher überhaupt in allen Fällen an, wo es sich vermuthlich um eine abnorme Erregbarkeit des Rückenmarks handelt — besonders auf dem Gebiete des Harn- nnd Geschlechtsapparates. Der Campher wird daher verordnet bei sexueller Erregung infolge von Rückenmarksleiden, bei Spermatorrhoe, Chorda und Priapismus, bei Blasenkrampf, chronischem Blasencatarrh, bei Onanie u. s. w. Dieser uralten Anwendung des Camphers gegenüber steht die neueste Erfahrung auf dem Gebiete der experimentellen Pharmakologie, von welcher unten die Rede sein wird.

Weitaus wichtiger, aber nicht minder alt — denn schon von Abu-Mansur Muwaffak [2]) gekannt — ist die stimulirende Eigenschaft des Camphers, die ihm seit dem 17. Jahrhundert eine der wichtigsten Stellungen in unserem Arzneischatz verliehen hat. Zahlreiche Experimentatores haben seine excitirende, auf empiristischem Wege herausgefundene Wirkung, durch genaue Versuche an Thieren und Menschen bestätigt. Der Campher reizt, wie es die Versuche beweisen, sowohl das Nervensystem, als auch den Circulationsapparat und wirkt daher auf den kranken Organismus doppelt günstig als allgemeines Reizmittel beim Collaps im Verlaufe schwerer acut fieberhafter Krankheiten, wie z. B. bei drohender Lähmung des Centralnervensystems, Lungen- und Herzlähmung. In solchen Fällen dient der

1) Franck, Magazin. Bd. IV S. 482.
2) l. c.

Campher dem Arzte nicht selten als ultimum refugium seiner leider machtlosen Therapie. Die reizende Wirkung des Camphers auf den Circulationsapparat diente zum Ausgangspunkt für die Anwendung desselben als Antidot bei Alcohol- und Opium-Vergiftungen, d. h. in den Fällen, in welchen es sich um die Gefässlähmung handelt. Darauf beruht gleichfalls die von den älteren Aerzten vertretene Meinung, in allen Fällen von Hyperämie und Oedem innerer Organe den Campher anzuwenden. Lange gekannt ist auch die antiparasitäre und antiseptische Kraft des Camphers, die in seinem Vaterlande Japan seit Alters her vielfach ausgenutzt wird. Sein niedere Thiere, Insecten tödtender Geruch veranlasste manche ältere Aerzte, ihn mit Erfolg als Anthelminticum anzuwenden. Die antiseptische Wirkung des Camphers wird viel in der alten und auch neuen Literatur gerühmt.

In manchen Gegenden Europas trug das einfache Volk Camphersäckchen auf der Brust als Schutz gegen epidemische Seuchen z. B. Cholera, Typhus. Die in Frankreich angewandten Camphercigaretten dienten gleichfalls als Prophylacticum bei Cholera. In der neuen Literatur wird der Campher unter anderen Autoren auch von Soulez [1]) bei Diphtheritis als gutes Desinficiens empfohlen; man touchirt die erkrankten Stellen am besten mit einem Gemisch von Campher, Carbolsäure und Alcohol. Auch bei brandiger Angina, bei cariösen Zähnen, zur Beseitigung des Fötor ex ore hat man den Campher vielfach empfohlen. Der Campher bildet daher einen Bestandtheil vieler Zahnpulver. Bei Heufieber und auch beim gewöhnlichen Schnupfen empfahl Bradbury [2]) eine Campherlösung in die Nase einzuziehen. Ganz besonders wird der Campher in der allerletzten Zeit als Desinficiens für den Darm empfohlen. So hat Rovighi [3]), der sich eingehender mit der Darmdesinfection beschäftigte, auf Grund seiner Versuche am gesunden und kranken Menschen sowie am Hunde folgendes feststellen können.

1) Soulez, Bullet. géner. de thérapeut. 1878. p. 18.
2) Bradbury, Brit. medic. Journ. 1874, p. 514.
3) Rovighi, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1892.

1) Beim Hunde verursachen hohe Gaben von Terpentinöl, Campher und Menthol eine beträchtliche Verminderung der Fäulnissprocesse im Darmcanal und zwar bewirken 10 g Campher pro die eine Verminderung der im Urin ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren um $^7/_{10}$ [1]).

2) Die desinficirende Eigenschaft des Camphers und Terpentinöls überdauert beim Hunde etwa 3 Tage die letzte Darreichung jener Substanzen.

3) Beim gesunden Menschen hat der an drei auf einander folgenden Tagen wiederholte Gebrauch von 3 g Campher eine Verminderung der Aetherschwefelsäureausscheidung um etwa $^1/_4$ der Norm zur Folge.

4) Bei einem Kranken mit schwerer chronischer Enteroperitonitis zeigte Campher per os gereicht keinen ersichtlichen Einfluss auf die intensive Darmfäulniss, während ein geringer Einfluss von der Anwendung eines Darmeinlaufes mit 20 g Terpentinöl und 2 g Campher sich beobachten liess.

5) Bei einem Kranken mit Magenkrebs und Leberkrebs setzte ein Klystier von Eucalyptuswasser mit 2 g Campher die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren um $^1/_3$ herab. Diese Ergebnisse veranlassen den Autor, den Campher in vielen Infectionskrankheiten des Darmkanals zu empfehlen, wobei er den Umstand hervorhebt, dass der Campher ersichtliche Wirkungen auf die Darmfäulniss ausübt in Dosen, die dem Menschen event. schädlich sein könnten. Die Darreichung des Camphers soll daher bei leerem Magen, von welchem er am besten resorbirt wird und event. Störungen hervorrufen würde, zum mindesten vermieden werden. — Andererseits liegen die Experimente von Steiff [2]) aus der Gerhardt'schen Klinik zu Berlin vor, nach welchen eine Dose von nur 0,9 g Campher pro die antiseptische Wirkungen im Darmcanal hervorruft, freilich nur in

1) Nach Baumann und Rovighi ist die quantitative Bestimmung der Aetherschwefelsäuren im Harn ein werthvolles Criterium zur Beurtheilung der Fäulnissvorgänge im Darm.

2) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 16, 1889 p. 311.

geringem Grade. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Anwendung der ätherischen Oele resp. des Terpentinöls als Darmdesinficiens besonders in England einen therapeutischen Boden gefasst hat und viele Aerzte verordnen dasselbe bei Typhus und septikämischen Puerperalfiebern. Aber auch in vielen Frauenkliniken hat sich der Gebrauch von Terpentinklystieren nach Laparotomien behufs Reinigung des Darms und Verhütung von Meteorismus mit Vortheil bewährt.

Auch der Camphersäure wird eine microbicide Wirkung zugeschrieben. Kürzlich hat Fürbringer klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Camphersäure angestellt und beobachtet, dass ihre Darreichung durch den Mund eine Verminderung der lebenden Schizomyceten in den Stuhlgängen zur Folge hat.

Wir sehen also, dass die von den älteren Aerzten geübte Anwendung des Camphers bei Dysenterie, Typhus und Cholera eine rationelle Grundlage besitzt. Es ist aber andererseits nicht zu verleugnen, dass die von den alten Aerzten mit dem Campher erzielten günstigen Resultate mehr seiner „das Blutleben erhöhenden Kraft", als der antiseptischen Eigenschaft zugeschrieben wurden, — was auch mit ihren anatomisch-pathologischen Anschauungen über den Character dieser Krankheiten übereinstimmte: der Campher sollte die bei den Infectionskrankheiten entstehende quantitative und qualitative Veränderung des Blutes verhüten. — Die Wichtigkeit der stimulirenden Eigenschaft bei Infectionskrankheiten wurde richtiger Weise gleichfalls hochgeschätzt. In einer 1858 in Petersburg erschienenen Dissertation schreibt der Verf. [1]) folgendes: „ich beobachtete die Cholera-Epidemien in den Jahren 1847, 1848, 1853 und 1856 und nachdem ich viele Mittel, wie einfache aromatische Bäder und aromatische Dampfbäder, Einwickeln in mit concentrirter Chlornatriumlösung getränkte Laken, Reiben mit Eis und Alcoholicis, Emetica aus Ipecacuanha, grosse Opium-

1) Askotschensky, Ueber Campher, Diss. Petersburg, 1858 (Russisch).

dosen, Salmiakgeist, Tinct. Moschi, Calomel und noch andere Mittel angewandt hatte, fand ich, dass kein Mittel so prompt und sicher die Zersetzung des Blutes der Cholera-Kranken hinderte und ebenso gut Reizung des gesammten Nervensystems verursachte, wie eine alcoholische Campherlösung.“ Eine rechtzeitig und regelrecht angewandte Campher-Behandlung, bei welcher die Temp. des Zimmers unbedingt von 20—22 ° R. haben muss, soll nach demselben Autor, den Uebergang der Cholera in das typhöse Stadium verhüten. Heisse aromatische Bäder sollen als gutes Unterstützungsmittel bei dieser Cholera-Kur dienen.

Selbstverständlich, fügt Verf. hinzu, wirkt der Campher nicht in allen Fällen heilbringend, denn der Erfolg der Therapie hängt viel vom Character der Epidemie, vom Körperbau und der Paedisposition der Kranken ab. Wenn die Kranken zum Beginn der Epidemie, als die Cholera besonders bösartig ist, binnen 24 Stunden sterben, so bleibt doch, meint derselbe Verf., nichts übrig als die Worte Galeni zu wiederholen: natura repugnante medicina nil proficit. — Und doch haben die alten Aerzte mit den wenigen Waffen ihres arzneilichen Arsenals vielfach mit der Natur gekämpft und nicht ohne Erfolg. So wurde bei verschiedenen Formen von Geschwüren, der trockenen und feuchten Gangrän der Campher angewandt, um den necrotischen Processen Schranken zu setzen und die darniederliegende Circulation in den erkrankten Parthieen wieder herzustellen. Bei manchen Krankheiten wurde diese antiputride Eigenschaft des Camphers neben seiner stimulirenden Wirkung in Anspruch genommen z. B. beim Scorbut. Sehr interessante Angaben über die Anwendung des Camphers bei dieser Krankheit berichtet der oben citirte Autor Askotschensky. — Ende 1848 und Anfang des Jahres 1849, schreibt Verf., wüthete in einem der südrussischen Gouvernements eine grosse Scorbut-Epidemie. Die im Sommer 1848 daselbst herrschende Cholera, die Missernte desselben Jahres für alle Arten Getreide, der darauf folgende langdauernde Winter [1]) — all' diese Momente begünstigten die

1) Ein Bild socialen Elends, welches dem gegenwärtigen Zustande in manchen Gegenden Russlands vollständig ähnelt.

Bösartigkeit dieser Krankheit. Der Verf., der zur Bekämpfung der Epidemie berufen wurde, berichtet weiter, dass in denjenigen Kreisen, wo den Kranken beim Erscheinen der ersten Symptome der Seuche Campherspiritus innerlich verordnet wurde, der Scorbut niemals zu voller Entwickelung gelangte, während in anderen Kreisen wo kein Campher gegeben wurde, der Scorbut einen sehr bösartigen Character annahm.

Nach Verf. Beobachtung heilen auch die Scorbut-Geschwüre unter Campher-Essig-Verbänden sehr gut.

Nachdem wir hier der älteren Literatur Erwähnung gethan haben, müssen wir der Vollständigkeit wegen hinzufügen, dass in derselben von zahlreichen Nervenleiden berichtet wird, welche theils durch Campher allein, theils durch ihn im Verein mit anderen Mitteln geheilt worden sind, so z. B. Epilepsie, Chorea, Trigeminus-Neuralgien, Delirium tremens, Hysterie und viele anderen Nerven- und Geisteskrankheiten. Auch neuerdings wurde der Campher von Wittich als Hypnoticum bei Psychopathien empfohlen. Als Antipyreticum und Antiphlogisticum wurde der Campher ebenfalls noch von den älteren Aerzten angewandt, die ihn „den Löscher der Entzündung“ nannten. Die antipyretische Wirkung des Camphers wird von Kyll[1]) bei Erysipel gerühmt und von einem Beobachter und Forscher wie Pirogoff[2]) bei septischen Fiebern und hauptsächlich auch beim Erysipel als Antipyreticum angewandt. In der letzten Zeit ist die Temperatur herabsetzende Wirkung des Camphers von Binz und anderen auch auf experimentellem Wege nachgewiesen worden [3]).

Wir haben bis jetzt gesehen, dass der Campher in früheren Zeiten sowohl als innerliches, als auch äusserliches Arzneimittel eine grosse Rolle gespielt hatte; weitaus häufiger aber ist in der Neuzeit seine externe Anwendung. Schon auf die äussere Haut gebracht, übt der Campher, wahrscheinlich infolge seiner

1) Kyll, De effectu, quem habet camphora in erysipelate. Diss. Bonn 1866.

2) Pirogoff, klin. Chirurgie 1854, Heft 3.

3) Siehe unten.

Flüchtigkeit, eine irritirende Wirkung auf die Applicationsstelle aus; es entsteht eine Röthe, es tritt ein Gefühl von Wärme auf, — bei längerer Einwirkung sogar Schmerz, Röthe, selbst exsudative Entzündung. Daher wird auch der Campher als ableitendes Mittel vielfach angewandt, z. B. bei Rheumatismus, Gicht, Zahnschmerzen, Neuralgien und bei mehreren anderen Krankheiten, in welchen es eine local irritirende Wirkung auszuüben berufen ist, wie z. B. in verschiedenen Lähmungen und ödematösen Anschwellungen. Daher lässt man auch bei Bronchialcatarrhen Campherdämpfe inhaliren, um den in den Luftwegen angesammelten Schleim durch den ausgeübten Reiz herauszubefördern.

Um einigermassen vollständig in der Beschreibung des Camphers als Arzneimittel zu sein, müssen wir auch der neuesten Errungenschaften unserer Therapie Erwähnung thun. So kam Alexander[1]), der nach einer Behandlungsmethode des Endstadiums der Phthise suchte, schliesslich auf die Idee, den Campher dazu in Form von Injectionen zu verwenden. Als theoretische Unterstützungsmomente dienten ihm die von Rokitansky und später auch Beneke nachgewiesene Thatsache, dass Kleinheit und Atrophie des Herzens neben abnorm grossem Lungenorgan bei Lungenschwindsüchtigen in auffallend grosser Zahl von Fällen zu finden sei. Weiterhin die Behauptung Klemperer's auf Grund von eigenen Untersuchungen, dass die Dyspepsie bei Phthisikern im Initialstadium in einer motorischen Schwäche besteht. Diesen beiden Momenten, dachte sich Alexander, würde der Campher abhelfen, da er die Musculatur im Allgemeinen und die des Herzens im Besonderen zu stärken im Stande sei. Auch die von Binz und Scharrenbroich nachgewiesene Eigenschaft des Camphers die amöboiden Bewegungen der weissen Blutkörperchen zu lähmen und somit die Eiterung zu hemmen, zog Verf. bei seinen theoretischen Voraussetzungen in Erwägung. Dieses alles hat die Praxis bestätigt, indem Verf. nach seiner Behandlung mit Campherinjectionen stets

1) Alexander, Berlin klin. Wochenschrift 1892, Nr. 49.

eine Besserung des Allgemeinbefindens seiner schwindsüchtigen Patienten constatiren konnte, wie Abnahme der Nachtschweisse und des Fiebers, Zunahme des Appetits. Das therapeutische Verfahren des Verf. war folgendes: an vier auf einander folgenden Tagen wird je eine Injection von 1 g Ol. camphor. officinal. gemacht. Nach einer 10 mindestens 8 tägigen Pause werden diese täglichen Injectionen wieder fortgesetzt. Fiebernden Phthisikern spritzte Verf. weniger und zwar 0,01 Campher pro dosi ein. Contraindicationen gegen seine Behandlungsmethode kennt Verf. nicht, auch Haemoptysen behandelt er mit Campherinjectionen. Dagegen vermeidet Verf. in früheren Stadien der Phthise jede medicamentöse Behandlung, auch die Campherinjectionen und empfiehlt in solchen Fällen ausschliesslich eine hygienisch-diätetische Behandlungsweise.

Aehnliche Resultate wie Alexander, aber unabhängig von ihm, erzielten bei Phthisikern mit Campherinjectionen Huchard und Faure-Miller in Paris. — Mittels des Camphers hat man jetzt einen Ersatz für Kollodium, Camphoid genannt, gefunden. Dieses Camphoid wird auf folgende Weise dargestellt[1]). In einem Gemisch von Campher und absolutem Alcohol von 20 g löst sich leicht 1 grm. Pyroxylin (Kollodiumwatte) und es bildet sich ein Präparat, das auf die Haut gestrichen in wenigen Minuten zu einer durchsichtigen, elastischen und nicht abwaschbaren Kruste eintrocknet. — Gleichzeitig löst dieses Camphoid Jodoform im Verhältniss 1 : 10 auf und es bildet diese Application von Jodoform den Vortheil, dass der Geruch des letzteren durch den Campher paralysiert wird. Ausserdem lassen sich auch Carbolsäure, Salicylsäure, Resorcin, Jod, Chrysarobin und Ichtyol diesem Vehikel einverleiben.

Indem wir uns am Ende der Uebersicht über die therapeutische Anwendung des Camphers befinden, möchten wir auch zweier Campherderivate in kurzen Worten gedenken und zwar des Monobromcamphers und der Camphersäure. Der Monobromcampher wurde als Substitutionsproduct des Camphers zum ersten

1) Martindale, Pharmacentical Journal und Transactions, April 1892.

Mal im Jahre 1861 von Schwarts[1]) dargestellt. Therapeutisch wurde er zuerst in Frankreich 10 Jahre später angewandt und zwar bei Delirium tremens und anderen nervösen Leiden z. B. Chorea, Hysterie und Epilepsie. Die grösste Anwendung fand der Monobromcampher bei Schlaflosigkeit, namentlich bei herzkranken Individuen; auch als Antaphrodisiacum wurde er empfohlen. Ungeachtet aber aller warmen Empfehlungen seitens der Franzosen, Amerikaner und Engländer begann der Monobromcampher, bereits im Jahre 1877 der Vergessenheit anheimzufallen und wurde seitdem nur vereinzelt angewandt. Experimentelle Arbeiten über den Monobromcampher liegen von Lawson[2]), Bourneville[3]) und Peters[4]) vor, von denen der letztere auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen, auf die vollständige Entbehrlichkeit des Monobromcamphers in der modernen Therapie hinweist.

Die Camphersäure wurde 1675 von Lemery im Campher entdeckt und erst im Jahre 1785 von Kosegarten näher untersucht. Die zwei basische Camphersäure, deren Formel $C_8H_{14}(CO.OH)_2$ ist, besitzt 5 Jsomerien; therapeutische Anwendung findet aber nur eine Art derselben und zwar die, welche das Polarisationslicht nach rechts dreht. Die ersten experimentellen Untersuchungen stammen von Sormani und Brugnatelli[5]) her, nach welchen die Camphersäure antiseptisch wirkt und in dieser Beziehung identisch ist mit der Milchsäure. Ein Gemisch von Camphersäure und Milchsäure verhindert nach diesen Autoren zweifellos die Infectiosität des tuberculösen Sputums. Reichert[6]) bestätigte die gute antiseptische Eigenschaft der Camphersäure.

---

1) Ann. d. Chem. u. Pharm. Suppl. I. IV, 124.

2) The Practitioner 1874. p. 324.

3) Archives générales de Médicine publ. p. Lasèque et Dyplay 1874. p. 324.

4) Peters, Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik des Monobromcamphers. Diss. Dorpat 1880.

5) Sormani und Brugnatelli, Richerche sperimentali sui neutralizzanti del bacillo tuberculare a scopo profilattico e terapeutico. Annali universali di medic. e chirurg. Vol. 271. Fasc. 812. Febr. 1885.

6) Reichert, Ueber die locale Anwendung der Camphersäure. — Deutsche med. Wochenschrift 1888 Nr. 36 und 37.

Fürbringer[1]) untersuchte ferner den Einfluss der Camphersäure auf die im Darminhalt bei Typhösen vorkommenden Spaltpilze und fand, dass die letzteren bedeutend an Zahl abnahmen. Auf Grund der experimentellen Untersuchungen von Sormani und Brugnatelli versuchte Niesel[2]) die Camphersäure klinisch bei Tuberculösen anzuwenden. Es stellte sich dabei heraus, dass der tuberculöse Process selbst von der Camphersäure nicht beeinflusst wurde, — wohl aber kam eine andere werthvolle Eigenschaft derselben zum Vorschein: die Nachtschweisse der Phthisiker nahmen ab resp. schwanden vollständig. Nach Veröffentlichung dieser Beobachtung wurde die Camphersäure noch vielfach auf ihre antihidrotische Eigenschaft untersucht und von vielen Beobachtern wie Fürbringer[3]), Hartleib[4]), Leu[5]), Schultze[6]), Dreesmann[7]), Combenal[8]), Afanasjeff[9]), Wood[10]) u. a. vollständig bestätigt. Auch bezüglich der Dosis herrscht bei oben genannten Beobachtern nahezu Uebereinstimmung und zwar wird von allen 1,0—2,0 g am Abend gegeben empfohlen. Der Vorzug der Camphersäure vor anderen antihidrotischen Mitteln, wie Agaricin und Atropin soll in der Abwesenheit von jeglichen unangenehmen Nebenwirkungen bestehen.

Die Art und Weise der Camphersäure-Wirkung ist noch nicht festgestellt worden und bietet insofern eine interessante Erscheinung, als der Campher selbst bekanntlich diaphoretisch

---

1) Fürbringer, Deutsche medic. Wochenschr. 1887, NNr. 11—13.

2) Niesel, Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 40.

3) Fürbringer, Verhandlung der Berliner med. Gesellschaft, Sitzung am 13. Juni 1888.

4) Hartleib, Beiträge zur therapeutischen Verwerthung der Camphersäure. Diss. Greifswald, 1889.

5) Leu, Centralblatt f. klinische Medicin, 1890.

6) Schultze, Therapeutische Monatshefte, Juli 1890, Heft 6.

7) Dreesmann, Ueber die antihidrotische Wirkung der Camphersäure. Diss. Bonn, 1889.

8) Combenale, Bulletin général de thérapeutique, 1891, Nr. 2.

9) Afanasjeff, Zur Frage über die Wirkung der Camphersäure auf die Schweisse der Phthisiker. Diss. Petersburg. 1891. (Russisch).

10) Wood, Med. News. 1892, 12 March.

wirkt, was durch die Untersuchungen von Marmé[1]) auf die Erregung des in der Medulla obl. gelegenen Schweisscentrums zu beziehen ist.

Wir sind somit zum Schluss unserer Uebersicht über die therapeutische Anwendung des Camphers angelangt. — Wir sahen in dieser, dass der Campher in der früheren Therapie eine grosse und wichtige Rolle spielte, während sein Platz in unserem modernen Arzneischatze ein viel bescheidenerer ist, — ob mit Recht? das wird die Zukunft entscheiden. Jedenfalls scheinen uns, mit Rücksicht auf die in der allerletzten Zeit neu entdeckten Indicationen für die Anwendung des Camphers und seiner Derivate (Camphersäure) die Worte eines amerikanischen medicinischen Journals[2]) eines gewissen Grades von Berechtigung doch nicht zu entbehren: „Just at present, when the profession is carried away by enthusiasm for new drugs, it is well for us to remember that there are older remedies which are in danger of passing into obscurity. . . .

E. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Camphers.

Es giebt kaum in der modernen Therapie ein Arzneimittel, welches trotz seines grauen Alters eine für uns so räthselhafte Natur besässe wie der Campher. — Einerseits, wie wir oben gesehen haben, als ein gutes Sedativum betrachtet, wurde der Campher andererseits als ein hoch geschätztes Stimulans angewandt. Es entstand somit ein Streit zwischen den Anhängern der „sedierenden“ und der „stimulierenden“ Wirkung des Camphers, ein Streit, der in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts Veranlassung zur Entstehung zweier Schulen — einer italienischen und einer deutsch-französischen gab. Die Vertreter der italienischen Schule gehörten zu den „Anti-stimulanten“, während die deutsch-französische Schule dem Campher vorzüglich

1) Marmé, Nachrichten der Göttinger Gesellschaft der Wissenschaft, 1878. Nr 3.

2) The value of Camphor. The Therapeutic. Gazette, 1892, p. 817.

stimulierende Eigenschaften zuschrieb. Es mangelte nicht natürlich auch an Anhängern der „goldnen Mitte“, die den Campher nicht nur als sedierendes und stimulirendes, sondern auch als narcotisches Mittel ansahen.

Um endlich überhaupt nicht als „Anhänger“ von irgend Etwas zu fungieren, sondern vielmehr als „selbstständig“ zu erscheinen, wollten manche Aerzte, auch nicht die geringsten arzneilichen Eigenschaften dem Campher zusprechen. Aber auch die neue experimentelle Pharmakologie vermochte diesen Streit leider nicht endgiltig zu lösen, und so bleibt die Campherfrage noch bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

Im Folgenden werde ich die durch Versuche an sich selbst, Versuche an gesunden und kranken Menschen und an Thieren beider Gattungen (Kalt- und Warmblüter) gewonnenen Resultate in chronologischer Reihenfolge ihrer Entstehung eine kurze Revue passiren lassen und schliesslich die Gesammtergebnisse aller zusammenzufassen versuchen.

Behufs näherer Ermittelung der Campherwirkung haben im vorigen Jahrhundert mehrere Forscher mit Selbstopferung den Campher eingenommen. Am meisten bekannt geworden sind die Selbstversuche des englischen Arztes Alexander [1]). Derselbe giebt an, dass der Campher eine hitzende Kraft besitze und dass die Kälte, die man oft nach Campher beobachtet, indirect zu Stande komme. Weiterhin giebt der Versuchende an, dass sich der Puls unmittelbar nach Aufnahme von 1,3 g verlangsame. Die Pulszahl fiel bei ihm von 68 p. M. auf 65, stieg wieder bis 77, und nachdem wieder 1,3 g Campher genommen waren, sank die Pulsfrequenz von 77 auf 67 und die Kraft des Herzschlages war bedeutend vermindert. Eine kurze Zeit nach Einnahme des Camphers begann Alexander ein Geräusch in den Ohren zu empfinden, er klagte über ein starkes Hitzegefühl, bat man solle ihm das Gesicht und die Hände mit Wasser besprengen; sein Gesicht sah roth und ödematös aus,

1) Alexander, Medicinische Versuche und Erfahrungen, Leipzig, 1773 (aus dem Englischen).

die glänzenden Augen blickten wild umher, aus dem Mund floss Schaum. Von Zeit zu Zeit sprang er auf, delirirte und fiel wieder mit einem schrecklichen Schrei aufs Bett; zuweilen wurde er nach dem Aufspringen ohnmächtig. Bald traten auch allgemeine Krämpfe auf und zuletzt verfiel der Versuchende in einen tiefen Schlaf. Unmittelbar nach dem Aufwachen und eine lange Zeit darauf empfand Alexander ein Gefühl von Mattigkeit und Niedergeschlagenheit.

Weiterhin sind bekannt die Selbstversuche von Purkinjé [1]). Ueber diese, die mir im Original nicht zur Hand waren, las ich im encyklopädischen Wörterbuch [2]) folgende Beschreibung: „Purkinjé beobachtete an sich selbst in Folge einer Gabe von 1—6 gr. Campher gelindes Magenbrennen, welches sich bis zum Schlunde hinaufzog; bei 12 gr. erhöhte Hautthätigkeit mit duftender Wärme, allgemeine behagliche Nervenaufregung, und eine eigenthümliche Excitation des Sensoriums und der sensoriellen Verrichtungen, welche sich dem Zustande der Berauschung näherte; als er bis zu 2 Scrupel genommen, empfand er ein dringendes Bewegungsgefühl in den Muskeln, wobei alle Bewegungen ungemein leicht von Statten gingen, und die Schenkel sich über die Maassen hoben; die Empfindlichkeit schien etwas verringert, die psychische Thätigkeit über Maass erregt, so dass bei einer verworrenen und dicht gedrungenen Fluth von Gedanken und Vorstellungen, einer wahren Ideenjagd, nichts mit Stetigkeit festgehalten werden konnte, und selbst das Bewusstsein der Persönlichkeit unterging. Nach Entfernung des Camphers durch künstlich erregtes Erbrechen, kehrte zwar theilweise Besinnung zurück, aber Vergesslichkeit und Gedankenfluth hielten an, bis das Bewusstsein schwand und der Versuchende mit geröthetem Gesicht und einigen convulsivischen Bewegungen in Betäubung verfiel, worin er eine halbe Stunde lang mit langsamem Athem lag und beim Erwachen erst spät zu vollem Bewusstsein gelangte.“

1) N. Bresl. Sammlung aus dem Gebiete der Heilkunde 1829. Bd. I. S. 428.

2) Encyklopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften, Bd. 21. Berlin 1839.

Es sind noch andere Selbstversuche in der Literatur vorhanden, z. B. die von Eichhorn (Arzt aus New-Orleans), Scudery [1]) und anderen, die gleichfalls dafür sprechen, dass der Campher sowohl das Centralnervensystem als auch den Circulationsapparat reize.

Jörg [2]) hat in den zwanziger Jahren Versuche an gesunden Menschen angestellt und gefunden, dass der Campher die allgemeine Temperatur des Körpers erhöhe und dadurch Schweiss veranlasse, dass er weiterhin den Kreislauf beschleunige, die Thätigkeit der Nieren quantitativ und noch öfter qualitativ verändere und dass er endlich die Geschlechtswerkzeuge in einen aufgeregten Zustand versetze.

Während Jörg mit grösseren Dosen experimentierte, fanden Trousseau und Pidoux [3]), dass kleine Camphergaben bei Menschen im Gegentheil Pulsverlangsamung und Retardation der Athmung hervorrufen; mit grossen Campherdosen aber erzielten sie dieselben Resultate wie Jörg. Höchst interessante Angaben über die Wirkung des Camphers beim kranken Menschen finden wir bei Pirogoff [4]). Derselbe bespricht die gebräuchlichsten Heilmethoden beim Wunderysipel und sagt dann: „Später, nachdem ich mich von der specifischen Wirkung des Camphers auf die Circulation und Hautabsonderung überzeugt hatte, blieb ich bei diesem Mittel stehen. Seine Wirkung ist bewunderungswürdig. Stände Jemand zum ersten Male am Krankenbette eines an Erysipel des Kopfes Leidenden, so würde er gewiss fest davon überzeugt sein, dass es keine Krankheit geben könne, die eine Blutentziehung gebieterischer verlangte, als die vorliegende. Und in der That, wie sollte er an der unumgänglichen Nothwendigkeit eines Aderlasses zweifeln, wenn er das rothe, angeschwollene Gesicht des Kranken und den heftigen Blutdrang zum Kopfe wahrnimmt, wenn er das

1) Annali univ. di Med. XXXVI. pag. 106. Ging. 1829. Vergl. Buchner's Repetitorium S. 103 ff. 1830.

2) Materialien zu einer künftigen Heilmittellehre. Jena 1827. Vergl. Frank Magazin. Bd. IV. S. 482.

3) Traité de thérap. et de mat. méd. Tome II, p. 211, 1847.

4) l. c.

beschleunigte und erschwerte Athemholen hört, wenn er den vollen und harten hämmernden Puls fühlt und die heisse und trockne Haut. Und nun möge er den Kranken nach 6 oder 7 Dosen von Gr. ij. Campher wiedersehen; welch eine erstaunliche Aenderung wird er finden; der Puls ist klein geworden, gesunken, die Haut kühl, weich und mit Schweiss bedeckt, die Extremitäten sind kühl, der Athem frei." So wirken verhältnissmässig grosse Campherdosen, was auch später Kyll[1]) in seiner Dissertation ausführlich beschrieb.

Im Gegensatz zu Trousseau und Pidoux fanden Croton und Daniel[2]), dass der Campher auch in kleinen Dosen eine heftige Erregung des Circulations- und Nervensystems hervorbringt, indem sie eine Zunahme der Wärme und Erhebung des Pulses beobachteten.

Hoffmann[3]), der an Katzen und Hunden mit Dosen von 0,6 — 4,5 g Campher experimentirte, fand bei seinen Versuchsthieren zunächst ein Sinken des Pulses und der Respiration, — während die Temperatur anfangs fiel, später aber eine Tendenz zum Steigen zeigte. Das vom Autor so gut beobachtete und genau beschriebene Verhalten der Versuchsthiere nach der Camphereinverleibung spricht für eine exquisit erregende Wirkung des Camphers auf das Nervensystem der Warmblüter. Beispielshalber citire ich einen seiner Versuche: Ein Kater erhielt 0,9 g Campher. Nach $^1/_4$ Stunde wird das Thier sehr aufgeregt, rast wild umher und einzelne heftige Zuckungen durchfahren den Körper. Nach $^1/_2$ Stunde treten heftige clonische Krämpfe auf, die 8 Minuten andauern, Opisthotonus. Nach denselben keucht der Kater, die Respiration ist äusserst beschleunigt, die Pupillen etwas erweitert. Bei Berührung mit der Hand Zusammenfahren. Er geht taumelnd umher, schwankt und scheint Hallucinationen zu haben, indem er in die Luft stiert, mit den Pfoten nach irgend etwas greift, dann knurrend

1) Kyll, l. c.

2) Foissac, Thèse pour le doctorat en médecine. Paris, 1866.

3) Hoffmann, Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen der Carbolsäure und des Camphers. Diss. Dorpat, 1866.

rückwärts geht, wie wenn er angegriffen wird, oder wild auf einen vermeintlichen Gegenstand losfährt und sich überhaupt auf die sonderbarste Weise geberdet. Die Sensibilität scheint nicht wesentlich alterirt zu sein. Nach einer Stunde ist noch grosse Mattigkeit, Taumel, keuchende Respiration und einzelne Zuckungen vorhanden. Nach 2 Stunden bekam der Kater einen zweiten dem ersten ganz ähnlichen Anfall. Der dritte Anfall trat ein nach 3 Stunden. Am Abend waren nur noch einzelne Zuckungen vorhanden, die dann und wann auftraten. Binnen 24 Stunden hat sich der Kater vollständig erholt. Ebenso hat Baum [1]) auf Grund seiner Versuche gefunden, dass solche Camphergaben, die noch keine Krämpfe hervorrufen, einen deutlichen Temperaturabfall bei gesunden Thieren und ebenso bei fiebernden, bei denen das Fieber künstlich erzeugt worden ist, bewirken. Dieser Temperaturabfall soll nach Baum nicht von der schwächenden Wirkung des Camphers auf das Herz abhängen, sondern im Gegentheil soll das Herz der nur mit mässigen Camphergaben behandelten Thiere eine stärkere und länger andauernde Action zeigen, als das der Controllthiere.

Heubner [2]) war der erste, der die Wirkung des Camphers auf das Froschherz untersuchte und er fand, dass die Contractionen des blossgelegten Froschherzens unter dem Camphereinfluss energischer, die Pausen zwischen den einzelnen Contractionen aber grösser werden und dass der Herzmuskel vom Campher direct erregt wird.

Harnack und Witkowski [3]) haben Versuche an Fröschen mit Muscarin und Campher angestellt und beobachtet, dass bei completem diastolischen Stillstand des Froschherzens nach der Injection einiger Tropfen Muscarinlösung unter der Einwirkung von Campher der Ventrikel wieder zu pulsiren anfing; aus diesen Beobachtungen schlossen sie, dass der Campher den Muscarinstillstand dadurch aufhebe, dass er einen Reiz auf das Herz ausübt und zwar auf die Musculatur desselben.

1) Centralblatt für die medicinische Wissenschaft, 1870.
2) Schmidt's Jahrb. CLVIII, 2 S. 1872.
3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1876 Bd. V, p. 427.

Wiedemann[1]) bestätigt das Vorkommen von Convulsionen, die Hoffmann bei Säugethieren nach Campherein-verleibung beobachtete, vollständig und schreibt dieselben der Reizung der Med. obl. zu. Dagegen soll das Rückenmark von Campher direct nicht beeinflusst werden. — Die sowohl an Menschen, wie an Thieren beobachtete Alteration der psychischen Functionen, wie Ideenflucht, Irrereden, Hallucinationen diverser Art, ferner die verschiedenen subjectiven Empfindungen, wie Ameisenkriechen, Schwindel, endlich die Erscheinung unzweckmässiger Bewegungen, — bezieht Verf. auf cerebrale Reizung. — Ganz anders verhalten sich dem Campher gegenüber die Kaltblüter. Das hervorstechendste Symptom der Säugethiere — Convulsionen entstehen niemals beim Frosch. Bei Winterfröschen beobachtete Wiedemann eine Unruhe, die allmählich in Paralyse überging. Nur Sommerfrösche reagirten auf mechanische Reize vor Eintritt der Paralyse mit einer Art Streckung der Extremitäten, die Convulsionen ähnlich waren. Wiedemann sah ausserdem bei seinen Campherfröschen eine gesteigerte Reflexerregbarkeit, die nur mit der eintretenden Paralyse schwand. — Indem Verf. die Ursachen der Paralyse der Frösche näher studierte, fand er, dass dieselben einerseits in der Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven zu suchen sind und andererseits in der Aufhebung der Längs- und Querleitung des Rückenmarks. Die Med. obl. soll entgegengesetzt wie bei Säugethieren, stets vom Campher verschont bleiben. Ausserdem bestätigte Verf. auf Grund vielfacher Versuche den von Harnack und Witkowski gemachten Schluss, dass der Campher als directes Reizmittel auf den Herzmuskel des Frosches wirke. Was die Wirkung des Camphers auf den Circulationsapparat der Säugethiere anbetrifft, so konnte Wiedemann bei seinen Versuchen eine periodische Blutdrucksteigerung constatiren, welche aber in eine continuirliche Abnahme überging, sobald die Med. obl. vom Rückenmark abgetrennt oder beide Vagi durchschnitten wurden.

1) Wiedemann, Ueber die Wirkung des Camphers auf den Thierorganismus und seine Ausscheidung aus demselben. Diss. Dorpat, 1877.

Eine directe Wirkung des Camphers auf das Herz der Säugethiere hat Verf. nicht nachweisen können. — Wiedemann war auch der erste, der auf Grund derjenigen Thatsache, dass man zuweilen Hunde tagelang mit grossen Campherdosen füttern kann, ohne irgendwelche Symptome dabei nachweisen zu können und auf Grund dessen, dass die Camphersymptome überhaupt eine kurz dauernde Nachwirkung haben, die Vermuthung ausgesprochen, der Campher müsse im Organismus in ein unschädliches Product umgewandelt werden und dass das gebildete Umwandlungsproduct im Harn zu suchen sei. Durch vielfache chemische Processe gelang es in der That dem Verf. eine krystallinische Masse aus dem Harn der mit Campher gefütterten Thiere darzustellen, deren nähere chemische Natur aber er nicht festzustellen im Stande war. Manche Umstände sprachen aber für die Identität dieser Masse mit Zucker. — Mit der die Temperatur herabsetzenden Wirkung des Camphers beschäftigte sich auch Binz [1]), welcher die schon früher von seinem Schüler Baum [2]) gefundenen Resultate in dieser Richtung bestätigte und zwar, dass der Campher die Temperatur der durch Injection von Jauche in fiebernden Zustand versetzten Thiere bedeutend herabsetze, die Temp. gesunder Thiere dagegen wenig beeinflusse.

Maki [3]) hat mittels des von ihm modificirten Williams'schen Apparates am abgetrennten Froschherzen die Angaben von Heubner und Umfenbach [4]) bestätigt, d. h., dass die Zahl der Herzschläge unter dem Camphereinfluss abnimmt, die Energie derselben aber zunimmt. Verf. studierte ausserdem die Wirkung des Camphers auf den Circulationsapparat der Säugethiere und konnte eine Blutdrucksteigerung auch dann beobachten, wenn er die Versuchsthiere vorher chloralisirt hatte. Da Chloral das Gefässnervensystem lähmt, so meint Verf., dass die Steigerung des Blutdruckes in diesem Falle von directer Einwirkung des Camphers aufs Herz abhängig ist.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V p. 109. 1876.

2) Baum, Beiträge zur Kenntniss der Campherwirkung. Diss. Bonn, 1892.

3) Maki, l. c.

4) Umfenbach, Ueber den Einfluss einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. Diss. Erfurt. 1881.

Ausgehend vom Standpunkte, dass die früheren Forscher bei ihren Versuchen an sich selbst (Alexander, Purkinjé u. and.) oder an anderen gesunden Menschen (Jörg) sich grosser Dosen Campher bedient hatten, welche stets zu einem schwer analysirbaren Symptomencomplex führen, versuchte Stein[1]) durch eine über mehrere Wochen hinaus ausgedehnte tägliche Aufnahme von kleinen Mengen Campher, eine Art von chronischer Camphervergiftung hervorzurufen, bei welcher die einzelnen Symptome auf einen grossen Zeitraum ausgedehnt, deutlicher zum Ausdruck gelangen und daher näher studiert würden. Stein experimentierte an sich selber und anderen 4 gesunden jungen Leuten und fand, dass geringe Dosen Campher, welche im Laufe von 4 Wochen täglich eingenommen wurden und in Summa 0,63 g ausmachten, bei einem jeden Experimentirenden ein Gefühl von geistiger Abspannung, Mattigkeit und Hinfälligkeit des Körpers hervorriefen. Der Puls war bei allen 5 während der ganzen Versuchszeit ein wenig erhöht. Ausserdem beobachtete Stein bei 2 Experimentierenden ausgesprochene Anfälle von Angina pectoris und zwar bei einem in der 2-ten Versuchswoche, nachdem schon 0,11 grm. eingenommen waren und beim zweiten in der 4-ten Versuchswoche nach 0,54 grm. Campher. Jörg[2]) thut eines analogen Falles Erwähnung.

Stein will die Ursache dieser Anfälle von Angina pectoris einer durch den Campher hervorgerufenen Reizung des N. vagus zuschreiben.

Die von Wiedemann[3]) beobachtete und zugleich unerklärt gelassene Erscheinung, dass der Campher keine Blutdrucksteigerung hervorruft, falls die N.N. Vagi vor der Einverleibung desselben durchschnitten worden sind, fand ihre Widerlegung in den zahlreichen Versuchen Wagener's[4]), welcher

1) Stein, Ueber die Wirkung fortgesetzter kleiner Dosen von Campher beim gesunden Menschen. Diss. Greifswald 1887.

2) Jörg, l. c.

3) Wiedemann, l. c.

4) Wagener, Untersuchungen über die Wirkung des Camphers und der Camphersäure. Diss. Marburg, 1889.

behauptet, dass grosse Campherdosen jedesmal typische Blutdrucksteigerungen hervorrufen, sehr deutlich bei Katzen, weniger bei Kaninchen, ganz einerlei, ob die NN. Vagi erhalten, oder ob sie vor oder nach der Campherinjection durchschnitten worden sind. Derselbe Verf. prüfte die Angaben von Hoffmann[1]) und Baum[2]) bezüglich der Abnahme der Temperatur nach Campher-einverleibung und fand keine Temperaturabnahme bei gesunden Versuchsthieren, wohl aber vermochte der Campher die Temperatur fiebernder Thiere herabzusetzen. Verf. meint daher, der Campher verhalte sich wie andere fieberwidrige Arzneimittel, welche die normale Körpertemperatur nicht wesentlich beeinflussen, in gewissen fieberhaften Erkrankungen dagegen antipyretisch wirken.

Dass der Campher das Herz der Warmblüter ebenso wie das der Kaltblüter direct beeinflusst, hat schon Maki[3]) auf Grund seiner Versuche behaupten können.

Al. Lewin[4]) studierte gleichfalls den Einfluss des Camphers auf das Herz der Säugethiere und fand stets eine Steigerung des Blutdruckes nach Camphereinverleibung auch bei tief chloralisirten Thieren. Diese Versuche bestätigen somit die Behauptung Maki's hinsichtlich der gleichen Wirkung des Camphers auf das Herz der Kalt- und Warmblüter.

Die curareartige Wirkung des Camphers auf Kaltblüter, die von Wiedemann festgestellt und von allen anderen Forschern bis jetzt bestätigt wurde, will H. Meyer[5]) auf Grund seiner Beobachtungen in Abrede stellen. Er sagt: bringt man einem Frosch Campheröl in den Magen, so beginnt die Wirkung mit typischer Narkose des Hirns und der Med. obl. (Apathie, Ertragen der Rückenlage etc.), welcher erst nach längerer Zeit die Lähmung des Rückenmarks und noch viel später die der

1) Hoffmann, l. c.
2) Baum, l. c.
3) Maki, l. c.
4) Al. Lewin, Archiv für exp. Path. und Pharmak., Bd. 27. pag. 226. 1890.
5) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 29, p. 396. Leipzig. 1892.

motorischen Nervenendigungen folgt. Auch nach Application von Campherdämpfen oder von Campheröl auf das blosgelegte Hirn und verlängerte Mark des Frosches konnte keine Spur motorischer Reizung beobachtet werden. Auch Campheröl und Monobromcampher sollen am Frosch nur Narkose und Abnahme der Reflexerregbarkeit ohne motorische Lähmung hervorrufen.

Grundverschieden ist aber, wie wir schon oben gesehen haben, die Wirkung des Camphers auf das Nervensystem beider Thierklassen: Lähmungserscheinungen beim Frosch und Krämpfe beim Warmblüter. Trotz dieser ausgesprochenen Krämpfe wurde dem Campher in der alten Zeit von vielen, in der neuen noch von manchem Forscher[1]) eine lähmende Wirkung auf das Rückenmark der Warmblüter zugeschrieben; allein es fehlt für diese Meinung ein jeglicher experimenteller Beweis. Auch widerspricht so eine Annahme allgemeinen physiologischen Gesichtspunkten, nach denen es unmöglich erscheinen muss, dass ein auf die Med. obl. exquisit reizend wirkender Körper, das Rückenmark lähmen soll.

Gottlieb[2]) scheint durch seine Versuche an Warmblütern, denen er das Rückenmark durchschnitt und somit den Einfluss des Grosshirns und der Med. obl. auf den isolirten Körpertheil ausschloss, diesen Streitpunkt der Campherwirkung gelöst zu haben.

Er sah nämlich am isolirten Rückenmark von Säugethieren nach Camphereinverleibung gesteigerte Reflexerregbarkeit und bei Vögeln sogar Krämpfe entstehen. Somit hat Gottlieb das letzte Glied an der räthselhaften Campherkette angebracht und dieselbe zeitweilig geschlossen; als vollkommen und auf die Dauer geschlossen kann sie erst dann betrachtet werden, wenn die Verschiedenheit des Verhaltens der Kalt- nnd Warmblüter vollständig aufgeklärt sein wird.

1) Vergl. Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre, 1883 p. 517 und Binz Vorlesungen über Pharmakologie, 1886. p. 406.

2) Gottlieb, Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. 30, p. 31, 1892.

Fassen wir nun das Gesammtergebniss all' dieser Versuche zusammen, so ergiebt sich folgende Wirkung des Camphers:

1) bei Warmblütern Reizung des gesammten Centralnervensystems, die sich hauptsächlich in Krämpfen äussert;

2) Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven resp. curareartige Wirkung bei Kaltblütern;

3) bei Warmblütern Blutdrucksteigerung entstanden durch Reizung der Med. obl. resp. des in ihr gelegenen vasomotorischen Centrums einerseits und durch directe Reizung des Herzmuskels andererseits;

4) Verlangsamung der Herzaction mit gleichzeitiger Zunahme der Energie derselben entstanden ebenfalls durch directe Reizung des Herzmuskels bei Kaltblütern und

5) Temperatur herabsetzende Wirkung bei fiebernden Thieren.

Das sind also die Wirkungen des Camphers, welche die experimentelle Pharmakologie seit dem vorigen Jahrhundert bis auf unsere Tage zu finden bestrebt war, die aber zu benutzen die Menschen aus ihrer Erfahrung schon seit Jahrhunderten gelernt haben.

Wir haben bis jetzt in diesem Capitel diejenigen Veränderungen kennen gelernt, die der Campher im thierischen und menschlichen Organismus hervorruft; der Campher selbst erleidet aber im Organismus ebenfalls eine Veränderung. Schon Wiedemann sprach von einer Veränderung des Camphers im thierischen Organismus und suchte richtiger Weise den umgewandelten Campher im Harne. Es gelang ihm auch in demselben einen säureartigen Körper mit Eigenschaften des Zuckers nachzuweisen. Wiedemann hat somit den Grundstein zu weiteren Untersuchungen über diese wichtige Frage gelegt, die später von Schmiedeberg und Hans Meyer vollkommen gelöst wurde. In die Fusstapfen Wiedemann's tretend kamen Schmiedeberg und Meyer[1]) auf dem Wege der chemischen Analyse weiter als jener und vermochten im Harne der

1) Schmiedeberg und Meyer, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 3. 1879.

mit Campher gefütterten Thiere 3 säureartige Körper nachzuweisen: 1) eine gut krystallisirende N-freie Säure α-Camphoglycuronsäure von ihnen benannt, 2) eine amorphe N-freie Säure β-Camphoglycuronsäure und 3) eine amorphe N-haltige Säure — wahrscheinlich — Uramidocamphoglycuronsäure. Was sind denn diese eigenthümlichen Säuren?

Auch auf diese Frage antworten beide Forscher. Zersetzt man die wässerige Lösung der Camphoglycuronsäure mit H_2SO_4 oder HCl so erhält man Glycuronsäure, wobei auch ein Körper von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}O_2$, von den Forschern Campherol genannt, entsteht. Uramidocamphoglycuronsäure giebt bei ihrer Zersetzung auch NH_3 und daher der Name „Amidsäure."

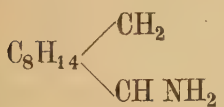
Die so gewonnene Glycuronsäure, die Kupferoxyd zu reduciren vermag und die die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts dreht, wurde von den Entdeckern richtiger Weise als ein Derivat der Dextrose angesehen. Das Campherol bildet eben das schon von Wiedemann gesuchte Umwandlungsproduct des Camphers; der Campher $C_{10}H_{16}O$ oxydirt sich im thierischen Organismus und sein Oxydationsproduct ist $C_{10}H_{16}O_2$ Campherol. Diese Synthese zweier Körper zu einem (Camphoglycuronsäure) veranlasste beide Forscher interessante und wichtige Schlüsse über die Entstehung im thierischen Organismus der gepaarten Glycuronsäuren und deren Bedeutung für die Zuckerverbrennung in demselben zu ziehen. Denn, sagen beide Forscher, die Glycuronsäure, augenscheinlich ein Derivat der Dextrose, wahrscheinlich das erste Verbrennungsproduct des Zuckers, vereinigt sich mit dem im Organismus zu Campherol umgewandelten Campher zu einem stabilen Körper (Camphoglycuronsäure) und entgeht auf diese Weise ihrer sonst weiter folgenden Verbrennung und Zersetzung.

Wir sind am Ende unserer Beschreibung der Campher-eigenschaften und -Wirkungen angelangt und wollen der Vollständigkeit halber über die Resultate der mit einigen Campherderivaten ausgeführten pharmakologischen Versuche kurz erwähnen, um zuletzt auf Grund anderer und eigener Untersuchungen eine Charakteristik der ganzen Camphergruppe in pharmakologischer Beziehung geben zu können.

Bereits Harnack und Witkowski[1]) haben nachgewiesen, dass der Monobromcampher ($C_{10}H_{15}BrO$) den Muscarinstillstand des Froschherzens gleich dem gemeinen Campher aufhebt, indem er direct auf den Herzmuskel wirkt. Peters[2]) zeigte, dass der Monobromcampher auch bezüglich seiner Wirkung auf das Centralnervensystem des Frosches mit dem Campher identisch ist, und dass die Wirkung des Monobromcamphers aufs Herz und Nervensystem der Säugethiere sich in nichts überhaupt von der des Camphers unterscheide.

Pellacani[3]), der die Versuche mit Monobromcampher wiederholte, bestätigte auch die Resultate seiner Vorgänger vollständig.

Die Camphersäure ($C_{10}H_{16}O_4$), die auf ihren therapeutischen Werth vielfach untersucht worden ist, wurde im pharmakologischen Sinne leider noch wenig studiert. Wagener[4]) fand, dass sie ebenso wie der Campher bei Säugethieren Krämpfe und Blutdrucksteigerung verursacht. Eins der Spaltungsproducte der Campherglycuronsäure ist bekanntlich das von Schmiedeberg und Meyer[5]) dargestellte Campherol ($C_{10}H_{16}O_2$). Dasselbe, eine schneeweisse krystallinische Substanz (in Wasser ziemlich gut löslich), wurde von Pellacani[6]) auf seine pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Pellacani fand, dass das Campherol in allen seinen Wirkungen sowohl auf die Kalt- wie auf die Warmblüter mit denen des gemeinen Camphers vollständig übereinstimmt und sogar intensiver als der letztere wirkt. Endlich untersuchte Al. Lewin[7]) das in Wasser lösliche salzsaure Salz zweier Basen: Bornylamins



und Amidocamphers $[C_{10}H_{14}(NH_2)(HO)]$

1) Harnack und Witkowski, l. c.
2) Peters, l. c.
3) Pellacani, Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 17, p. 385. 1883.
4) Wagener, l. c.
5) Schmiedeberg und Meyer, l. c.
6) Pellacani, l. c.
7) Al. Lewin, l. c.

und fand, dass diesen beiden Campherderivaten und ganz besonders dem Bornylamin alle charakteristischen Wirkungen des Camphers eigen sind.

Wirkung des Camphers auf Pflanzen und Pflanzensamen.

Wenn ich im Vorgehenden die Wirkung des Camphers und mancher seiner Abkömmlinge nur auf den thierischen Organismus, soweit dieselbe auf empirischem Wege und mittelst experimenteller Untersuchungen erforscht worden ist, darzustellen versucht, so möchte ich, um einigermassen die Literatur meines Gegenstandes erschöpft zu haben, zum Schluss derjenigen Versuche Erwähnung thun, deren Urheber die nützlichen Eigenschaften des Camphers auch dem Pflanzenreiche zukommen lassen wollten.

Bereits viele Forscher beschäftigten sich mit der Frage über den Einfluss des Camphers auf den Keimprocess der Samen. Es ist mir aber an dieser Stelle möglich nur einige Resultate der in dieser Richtung gemachten Untersuchungen zu berücksichtigen und muss ich bezüglich der näheren Literatur auf die Arbeit von Burgermeister[1]) verweisen.

Im Jahre 1873 erschien eine Publication von Vogel[2]) „über das Verhältniss der Camphergruppe zum Pflanzenleben", die ihrer höchst interessanten Angaben wegen die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf sich lenkte und die, wie wir unten sehen werden, auch von Charles Darwin citirt wird. — Verf. untersuchte den Einfluss des Camphers auf verschiedene Samenarten. Beispielshalber citire ich einen seiner charakteristischen Versuche: Samen von Pisum sativum und Cucumis sativa, die ihr keimfähiges Alter bereits überschritten hatten, zeigten unter

1) Burgermeister, Verhandl. der K. K. Zoolog. botan. Gesellsch. in Wien, Jahrg. 1884.

2) Vogel, Sitzungsber. d. math. naturw. Cl. d. Bayer. Akad. der Wissenschaften III, München 1873, cit. n. Burgermeister.

Behandlung mit Campherwasser schon nach 40 Stunden alle Erscheinungen des Keimvorganges, während z. B. von demselben Gurkensamen bei gewöhnlichem Anbau in fruchtbarer Gartenerde auch nach längerer Zeit kein einziger Kern auch nur die leiseste Keimbewegung wahrnehmen liess. Dieses Beispiel, sagt Vogel, ist somit ein besonders sprechender Beweis für die eigenthümliche Wirkung des Camphers auf die Belebung und Wiederbelebung der Keimkraft einiger Samengattungen. — Auch bei einer grösseren Anzahl älterer Blumensamen, theilt Verf. weiter mit, war nicht nur eine bedeutende Einwirkung des Camphers auf Keimkraft und Keimzeit unverkennbar, sondern auch auf die spätere Entwickelung, denn die jungen Pflanzen zeichneten sich durch eine besondere Lebenskräftigkeit und Frische, sowie durch ein dunkleres Grün vor den anderen aus.

Zu einem gerade entgegengesetztem Resultate gelangte Wilhelm[1]). Derselbe liess diverse Samen verschiedenen Alters durch 24 Stunden im Campherwasser resp. Brunnenwasser quellen und legte sie dann zwischen nasses, durch Brunnenwasser feucht erhaltenes Löschpapier. — Das Ergebniss seiner Versuche geht dahin, dass der Campherlösung der von Vogel gerühmte günstige Einfluss auf die Keimkraft der Samen, auf die Beschleunigung der Keimung und auf die Wiederbelebung der bereits erloschenen Keimkraft alter Samen keineswegs zukommt, dass vielmehr in den meisten Fällen eine anfängliche Verzögerung des Keimens, sowie eine schwache Entwickelung der Keimlinge im Vergleich zu Samen, welche in reinem Wasser eingeweicht sind, sich nachweisen lässt.

Im wesentlichen zu demselben Ergebniss, wie Wilhelm, gelangte unabhängig von letzterem auch Nobbe[2]).

---

1) Wilhelm, Wiener Landwirthschaftl. Zeitg., 1875, p. 409, cit. n. Burgermeister.

2) Nobbe. Handbuch der Samenkunde. Berlin, 1876 p. 286 Cit. n. Burgermeister.

3) Burgermeister. Die landwirthschaftlichen Versuchs-Stationen Bd. XXXV. Berlin, 1888 p. 1.

In Anbetracht der Verschiedenheit der von den Autoren gewonnenen Resultate unterzog Burgermeister [3]) dieselbe Frage einer eingehenderen Untersuchung. Aus seinen Versuchen, zu denen er ca. 16000 Samen verschiedenen Alters und verschiedener Pflanzen anwandte und deren näheres Verfahren ich hier nicht anführen will, geht Folgendes hervor:

1) Die Aufnahme von Campherwasser hat bei keimfähigen Samen einen Einfluss auf den Keimprocess. Dieser Einfluss hängt in hohem Grade von der Dauer der Aufnahme des Campherwassers ab.

2) Eine 24stündige Quellung im Campherwasser übt (gegenüber destillirtem Wasser) sowohl auf frische, gut keimfähige, als auch auf alte, schlecht keimfähige Samen eine nachtheilige Wirkung aus. Dieselbe besteht a) in der Verzögerung des Keimprocesses: b) in der Hemmung des Längenwachsthums des Keimlings während der ersten Entwickelungsperiode.

3) Auch schon durch eine 12stündige Aufnahme von Campherwasser wird die Keimkraft in der Regel geschwächt.

4) Eine 1—6 stündige Quelldauer wirkt verschieden. Bei 27 Keimproben veranlasste das Campherwasser in 8 Fällen eine Acceleration, in 9 Fällen eine Retardation der Keimung; in 10 Fällen waren die Unterschiede zwischen dem mit destilliertem Wasser und jenem mit Campherwasser behandelten Samen so gering, dass die erhaltenen Zahlen auf die vorliegende Frage über den Einfluss des Camphers eine positive Antwort nicht zu geben im Stande sind.

5) Keimten die mit Campherwasser behandelten Samen rascher als jene des destillierten Wassers, so waren in der Regel auch die aus ersterem hervorgegangenen Keimlinge in der Entwickelung den Keimlingen des destillirten Wassers voraus und umgekehrt. Dieser Unterschied gilt jedoch nur für junge 8—14 Tage alte Keimpflanzen. Das weitere Wachsthum wurde nicht verfolgt, doch dürften sich während desselben die anfänglichen Grössenunterschiede ausgleichen.

6) Eine besondere Lebenskraft und Frische, sowie ein dunkleres Grün der Pflanzen infolge der Campherbehandlung, wie es Vogel angiebt, war niemals zu bemerken.

7) Ebenso konnte Verf. (übereinstimmend mit Nobbe und Wilhelm) eine Wiederbelebung der Keimkraft durch den Campher, welche Vogel angeblich erzielt hat, in keinem Falle und auf keine Weise constatiren.

8) Nach alledem, schliesst Burgermeister, kann man dem von Vogel allgemein ausgesprochenen Satze: dass die Einreihung des Camphers in die Classe der sogenannten Samenbeizmittel als berechtigt erscheint, — nicht beipflichten.

Unter den zahlreichen chemischen Substanzen deren Einwirkung auf die Tentakeln, so wie auf die Blattscheiben der Drosera rotundifolia (Sonnenthau) Charles Darwin[1]) studierte, befindet sich auch der Campher. Seine weltberühmten Versuche, die uns klar gemacht haben, wie verschieden die Wirkung gewisser Substanzen auf die Gesundheit oder das Leben von Thieren und z. B. der Drosera ist, haben bezüglich des Camphers keinen besonderen Unterschied beweisen können, vielmehr erwies sich derselbe auch hier als Reizmittel. Ungern verzichte ich auf die Beschreibung der Darwin'schen Versuche und beschränke mich, den äusseren Anforderungen Rechnung tragend, auf seine Schlussbemerkung: „Die Wirkung von in Wasser aufgelöstem Campher ist merkwürdig, denn er veranlasst nicht bloss bald Einbiegung der Tentakeln, sondern macht auch allem Anscheine nach die Drüsen äusserst empfindlich für mechanische Reizung; denn wenn sie nach einem Eintauchen in die Lösung [2]) für kurze Zeit mit einem weichen Pinsel bestrichen werden, so fangen die Tentakeln in ungefähr zwei Minuten an sich zu biegen. Es könnte indessen sein, dass das Bepinseln,

1) Charles Darwin, Insectenfressende Pflanzen, aus d. Engl. übersetzt von Victor Carus, Stuttgart, 1876, p. 188.

2) Eine blos nach Campher riechende und schmeckende wässerige Campherlösung.

obschon an und für sich kein hinreichender Reiz, doch eine Bewegung dadurch zu erregen strebt, dass es die directe Wirkung des Camphers verstärkt. Campherdämpfe wirken andererseits narcotisch (auf die Blätter der Drosera)." Darwin citirt an diesem Orte seines Buches die Angabe des oben erwähnten Autors, Vogel, und kann auf Grund seiner eigenen Versuche mit der Drosera der Meinung Vogel's, der Campher sei ein Reizmittel für Pflanzen in gewissem Grade beistimmen.

II.

Camphocarbonsäure und ihr Natriumsalz.

1. Chemisches.

Die Camphocarbonsäure wurde zum ersten Mal im Jahre 1868 von Baubigny in Paris dargestellt, welcher in einer brieflichen Mittheilung in der „Zeitschrift für Chemie“ [1]) Folgendes darüber schreibt: „beim Behandeln der Natriumverbindungen (des Camphers und des Borneols) mit Kohlensäure bei 90—100° entstand allmälig ein Magma, welches ich mit Wasser behandelte. Es bildeten sich 2 Schichten, von denen die obere aus einer Lösung von Campher und Borneol in dem als Lösungsmittel angewandten Kohlenwasserstoff bestand. Die untere wässerige Lösung gab mit Salzsäure einen weissen, in Aether und Alcohol leicht, in Wasser wenig löslichen Niederschlag, welcher eine einbasische, nach der Formel $C_{11}H_{16}O_3$ zusammengesetzte und demnach durch einfache Anlagerung von Kohlensäure an den Campher entstandene Säure ist. Diese Säure, welche ich Camphocarbonsäure nenne, ist in der Kälte sehr beständig. Sie schmilzt bei 118—119°, aber schon bei dieser Temperatur giebt sie etwas CO_2 ab, bei höherer Hitze uud beim Versuch sie zu destilliren, spaltet sie sich vollständig in Campher und Kohlensäure. Die einmal geschmolzene Säure schmilzt bei erneutem Erhitzen weit niedriger und ich habe mich durch

1) Baubigny, Ztschr. f. Chemie, herausgegeben von Beilstein, Fittig und Hübner, Bd, IV, 1868, p. 481.

einen directen Versuch überzeugt, dass ein Gemenge der reinen Säure mit Campher schon unter 100° flüssig wird. Das Bleisalz, welches zur Bestimmung des Moleculargewichts und der Basicität diente, ist in Wasser und Essigsäure unlöslich.

Dieses chemische Verfahren dient nicht nur zur Darstellung eines kohlensauren Derivates des Camphers, sondern wurde schon von Baubigny selbst des sich dabei bildenden Borneols wegen als Ausgangspunkt einer neuen Darstellungsmethode des letzteren aus dem Campher beschrieben. Wir lesen über diese neue Darstellungsmethode des Borneols in einer zweiten brieflichen Mittheilung Baubigny's in derselben Zeitschrift[1]) Folgendes: „Leitet man in das Gemenge von Natrium-Borneol, welches man durch Einwirkung von Natrium auf eine Campherlösung erhält, einen Strom Kohlensäure bis zur Sättigung und behandelt darauf die Masse mit Wasser, so geht das Natriumsalz der vom Campher sich ableitenden Camphocarbonsäure in Lösung. Trennt man die wässerige Lösung gleich nachher durch Decantation von dem Kohlenwasserstoff, so trübt sie sich bald und es entsteht nach und nach darin ein reichlicher Niederschlag von Borneol. Das Borneol bildet nämlich beim Behandeln mit Natrium und Kohlensäure, ähnlich wie der Campher, ein borneolkohlensaures Salz, aber dieses ist sehr unbeständig und wird schon durch Wasser zersetzt. Nach 4-stündigem Stehen ist die Zersetzung beendigt. Filtrirt man jetzt ab, so bleibt die Lösung klar und aus derselben wird durch Salzsäure oder Schwefelsäure Camphocarbonsäure gefällt. Essigsäure fällt diese Lösung nicht, fügt man aber gleich nach der Trennung von dem Kohlenwasserstoff Essigsäure zu der wässerigen Lösung, so entsteht ein reichlicher Niederschlag von Borneol, während die Camphocarbonsäure gelöst bleibt. Dieses Verhalten ergiebt eine rasche und einfache Darstellungsweise des Borneols[2])

Aus diesen kurz citirten Angaben Baubigny's ergiebt sich also, dass die Camphocarbonsäure sich

1) Baubigny, l. c. p. 647.
2) Siehe unten bei „Borneol".

neben der Borneolkohlensäure in Form ihres Natriumsalzes bildet, wenn eine Camphorlösung mit Natrium und Kohlensäure behandelt wird. Als Lösungsmittel des Camphers wandte dabei Baubigny, wie aus seiner späteren Abhandlung [1]) ersichtlich ist, das Toluol an. Die beschriebene Reaction findet nach diesem Autor ihren Ausdruck in folgender Gleichung:

a) $2\,C_{10}H_{16}O + 2\,Na = \underset{\text{Natriumcampher}}{C_{10}H_{15}NaO} + \underset{\text{Natriumborneolat}}{C_{10}H_{17}NaO}$

b) $C_{10}H_{15}NaO + C_{10}H_{17}NaO + 2CO_2 = \underset{\text{Camphocarbonsaures Na}}{C_{10}H_{15}(CO_2Na)O} + \underset{\text{Borneocarbonsaures Na.}}{C_{10}H(_{17}CO_2Na)O}$

Baubigny stellte auch die übrigen Alcalilsalze der Camphocarbonsäure, sowie das Silber- und Bleisalz dar. Auf Grund der Analyse des letzteren wurde von ihm die Formel der Camphocarbonsäure als $C_{11}H_{16}O_3$ bestimmt und als eine einbasische Säure betrachtet.

Eingehendere Studien über den chemischen Charakter der Camphocarbonsäure und ihrer Salze machten später Kachler und Spitzer [2]). Sie stellten die Säure nach dem Baubigny'schen Verfahren dar, betrachteten aber die auf diese Weise gewonnene Säure als nicht vollständig rein und führten daher eine Reinigungsmethode derselben ein. Die von diesen Forschern dargestellte Camphocarbonsäure krystallisirt aus einer warmen concentrirten wässerigen Lösung in langen, weissen seidenglänzenden Nadeln; ist die Lösung verdünnt, so bilden sich, wie auch aus Alcohol und Aether, grössere, farblose, durchsichtige Krystalle, von Zepharovich als vier- oder sechsseitige orthodiagonal gestreckte Säulchen angesehen. Diese Krystalle schmelzen bei 123 bis 124° C., sie sind in Aether, Alcohol, Chloroform leicht, im kalten Wasser schwer löslich.

1) Baubigny, Annales de Chim. et de Phys., tome XIX, 1870, p. 221.

2) Kachler und Spitzer, Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissensch. (Mathem.-Naturwissensch. Klasse), Bd. 83, 1881, p. 716.

Das Natriumsalz der Camphocarbonsäure, dessen quantitative Analyse beiden Autoren zur Feststellung der Molecularformel der Säure diente, wurde von ihnen auf folgende Weise dargestellt: eine verdünnte Lösung der Camphocarbonsäure in absolutem neutralem Aether wird mit Natrium zusammengebracht; es tritt dabei lebhafte Wasserstoffentwickelung ein, unter gleichzeitiger Ausscheidung eines weissen Niederschlages. Die Reaction wird durch Erwärmen am Wasserbade zu Ende gebracht und das Salz nach dem Abkühlen abfiltrirt, dabei auch das unverändert gebliebene Natrium entfernt. Nach dem Waschen mit absolutem Aether und Trockenen über Schwefelsäure im Vacuum erscheint die Natriumverbindung der Camphocarbonsäure als blendend weisse, lockere Masse, die aus feinen mikroskopischen Nadeln besteht. Diese Masse ist in H_2O löslich und reagirt sauer. Beim Erhitzen zersetzt sich das Salz leicht; es sublimirt dabei Campher und kohlensaures Natron hinterbleibt. Die quantitative Analyse dieses camphocarbonsauren Natriums ergiebt Zahlen, auf die nur die Formel: $C_{22}H_{31}NaO_6$ passt.

Brühl[1]) änderte das alte Baubigny'sche Verfahren der Darstellung von Camphocarbonsäure, indem er als Lösungsmittel des Camphers nicht Toluol, sondern Aether oder flüchtiges Ligroïn anwendet; ausserdem lässt er alle 3 Componenten: den gelösten Campher, das Na und die Co_2 gleichzeitig auf einander einwirken, was beim früheren Verfahren nicht der Fall war. Brühl will mit seiner Modification, die grösste Ausbeute sowohl an Camphocarbonsäure als auch an Borneol erzielt haben.

Kurz gefasst, verfährt Brühl bei seiner Darstellungsmethode der Camphocarbonsäure folgendermaassen: er setzt haarfeinen Natriumdraht zu einer ätherischen Campherlösung hinzu und leitet sofort in diese Mischung einen kräftigen Strom von CO_2 ein. Die Reaction verläuft sehr lebhaft bei einer Temp. von 30° C. und als Reactionsproduct entsteht ein schneeweiser Niederschlag. Der entstandene Niederschlag wird in Wasser

1) Brühl, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Jahrg. 24, 1891. p. 3373.

aufgelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sich allmählich ein vollkommen farbloses in Tafeln krystallisirtes Borneol ausscheidet (das Wasser zersetzt nämlich das sich im Niederschlage befindende borneolkohlensaure Natrium in Borneol und $NaHCO_3$). Nach vollständiger Ausfällung des Borneols wird die Flüssigkeit abfiltrirt und aus dem Filtrate die Camphocarbonsäure durch Schwefelsäure oder Salzsäure aus ihrem Natriumsalze in Freiheit gesetzt. Die auf diese Weise dargestellte Säure ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich, wobei sie beim Erkalten in farblosen, schönen mehrere Centimeter langen Nadeln krystallisirt, deren Schmelzpunkt bei 127 bis 128° C. ist.

Das Natriumsalz der Camphocarbonsäure wird von Brühl auf folgende Weise dargestellt: die krystallisirte Camphocarbonsäure wird in H_2O suspendirt und mit NaOH bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt, dann Kohlensäure eingeleitet, im Vacuum über H_2SO_4 verdunstet, der Rückstand mit absolutem Alcohol aufgenommen und wieder über H_2SO_4 zur Trockene gebracht. Das so erhaltene Salz bildet ein krystallinisches Pulver, sehr leicht löslich in Wasser, Weingeist, Methylalcohol, Chloroform, — unlöslich in Aceton, Aether, Schwefelkohlenstoff. — Durch Eindunsten der wässerigen oder alcoholischen Lösung an der Luft werden ziemlich wohlgebildete Prismen erhalten. Beim Kochen der wässerigen Lösung erfolgt allmählich Zersetzung, anscheinend unter Bildung von Campher. — Auf Grund der Natriumbestimmung im camphocarbonsauren Natrium schliesst Brühl, dass der Camphocarbonsäure die Formel $C_{10}H_{16}O_3$ entspricht und nicht wie Kachler und Spitzer angeben: $C_{22}H_{32}O_6$. Verf. ist somit der Meinung, dass das von den beiden Forschern dargestellte camphocarbonsaure Natrium von der Formel:

$$C_{22}H_{31}NaO_6$$

kein neutrales Salz ist, sondern ein saures von der Formel:

$$C_{11}H_{15}NaO_3 + C_{11}H_{16}O_3 .$$

Brühl hat auch die übrigen Alkalisalze (K, Li und NH_4 Salz) der Camphocarbonsäure dargestellt und als leicht löslich in Wasser gefunden.

Die Untersuchung des in Wasser sehr leicht löslichen Natriumsalzes der Camphocarbonsäure war das Ziel der von mir angestellten und unten folgenden Versuche. Als Beweggründe zu derartigen Experimenten diente dieselbe Thatsache, die, unter anderen, auch Al. Lewin[1]) veranlasste, 2 Campherderivate zu untersuchen und die der letztere Autor sehr treffend folgendermaassen auseinander setzt: „Die schwere Löslichkeit des Camphers in den wässerigen Flüssigkeiten und die damit verbundene Schwierigkeit der Anwendung in einer für die Resorption günstigen Form, ferner die Flüchtigkeit seiner Wirkung und die Gefährlichkeit grösserer Gaben, dies Alles lässt jeden Versuch eine nach Art des Camphers wirkende, von diesen Mängeln freie Substanz für practische Zwecke aufzufinden, als in hohem Maasse erwünscht erscheinen".

Das Natriumsalz stellte ich selbst aus der Camphocarbonsäure dar. Die letztere stammte theils von „Farbwerke, vorm. Meister Lucius et Bruning, Höchst am Main", theils aus dem Laboratorium des Herrn Prof. J. W. Brühl (in Heidelberg), dem ich an dieser Stelle meinen Dank für die Liebenswürdigkeit, mit der er das schöne Präparat zur Untersuchung überliess, ausspreche.

Das Natriumsalz aus der Camphocarbonsäure der oben erwähnten Farbwerke präparirte ich nach der Methode von Kachler und Spitzer. Das Natriumsalz aus der Brühl'schen Camphocarbonsäure stellte ich nach der Methode des letzteren dar, habe aber die erforderliche Verdunstung der betreffenden Lösungen im Vacuum infolge äusserer Gründe nicht ausführen können, sondern liess die Verdunstung bei einer Temperatur von 30° auf dem Wasserbade vor sich gehen.

1) Al. Lewin, l. c.

2. Eigene Versuche.

A. Wirkung des camphocarbonsauren Natriums auf das Nervensystem.

a. Kaltblüter.

Versuch I. Einem 40 g schweren Frosche wird um 10 h. 0,01 g Camphoc. Na in Wasser gelöst subcutan injicirt [1]).

12 h. Keine Wirkung.

5 h. Der Frosch ist munter wie vor der Injection.

7 h. Status idem.

Am 2-ten Tage 9 h. Status idem.

Versuch II. Demselben Frosche wird 0,02 camphoc. Na um 10 h. subc. injicirt.

11 h. Keine Wirkung.

4 h. 50 m. Status idem.

Auch in den folgenden Tagen wurden am Frosche keinerlei pathologischen Erscheinungen wahrgenommen.

Versuch III. Es wird einem 50 g schweren Frosche 0,03 g und einem anderen von 60 g Körpergew. 0,04 g camphoc. Na subc. injicirt. Die Frösche werden einige Tage beobachtet und weisen in dieser Zeit nichts Pathologisches auf.

Versuch IV. Es werden 4 Frösche genommen: A wird 0,05 g, B — 0,06, C — 0,07 und D — 0,08 g camphoc. Na sub. injicirt.

Im Laufe von 3tägiger Beobachtung konnte man an ihnen keine pathologischen Symptome wahrnehmen.

Versuch V. Einem 50 g schweren Frosche wird um 10 h. 0,1 g camphoc. Na subc. applicirt. Auch dieser Frosch verhielt sich einige Tage ganz wie ein normaler Frosch.

1) Das camphocarbonsaure Natrium wurde auch in allen folgenden Versuchen in wässriger Lösung angewandt.

Ergebniss. Während andere Campherderivate schon bei einer Application von 0,02 g den Frosch tödten, blieben hier alle Injectionen von camphoc. Na bis auf 0,1 g wirkungslos.

b. Warmblüter.

Versuch I. Einem Hahn 1600 g Körpergew. wird um 11 h. 2,0 g camphoc. Na in Pillenform in den Magen eingeführt.

1 h. Keine Wirkung.
4 h. Status idem.
6 h. Der Hahn ist vollständig gesund.

Der Hahn wurde einige Zeit beobachtet und vertrug noch 1,0 g ebenso symptomlos wie die erste Dose.

Versuch II. Einer Katze von 3000 g Körpergew. wird 1,5 g emulsion. Camphocarbonsäure in den Magen gebracht.

Die Katze befindet sich 3 Tage unter Beobachtung und ist diese Zeit munter wie vor der Säureapplication.

Versuch III. Einer Katze von 2500 g Körpergew. wird 2,0 g camphoc. Na in den Magen eingeführt.

Auch diese Katze verträgt augenscheinlich das gereichte Salz symptomlos.

Versuch IV. Derselben Katze wird 3,5 g camphocarb. Na in den Magen applicirt.

Keine Wirkung wird auch jetzt wahrgenommen.

Versuch V. Einer Katze von 3000 g Körpergew. wird 6,0 g camphoc. Na in den Magen gebracht.

Eine längere Beobachtung erweist die Wirkungslosigkeit auch dieser grossen Quantität des applicirten Salzes.

Versuch VI. Es wird einer 2500 g schweren und aufgebundenen Katze allmählich bis 0,45 g camphoc. Na Lösung in die Vena jug. injicirt.

Nach der Entfesselung ist die Katze ganz munter und ändert sich nicht auch in den nächsten Tagen, verträgt vielmehr

symptomlos die wiederum in die Vene injicirte Menge von 0,5 g camphoc. Na.

Es werden noch einige Versuche angestellt, in denen den Thieren bis 1,5 g camphoc. Na-Lösung direct in das Blut injicirt wird und all' diese Dosen erweisen sich wie früher völlig wirkungslos.

Ergebniss. Es wirkt augenscheinlich die Camphocarbonsäure und ihr Natriumsalz weder auf das Nervensystem der Kalt- noch Warmblüter in irgend welcher Weise ein.

B. Wirkung des camphocarbonsauren Natriums auf die Kreislaufsorgane.

a. Durchströmungsversuch am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 45 m.	34	3,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt (60 Th. Blut + 40 Th. phys. Kochsalzlösung).
47 „	33	3,0	
50 „	33	3,0	
52 „	33	3,0	
54 „	34	3,0	
57[1]) „	33	3,0	1) Zusatz von 0,025 camphoc. Na-Lösung.
11 h. — m.	33	3,0	
2 „	33	3,0	
4 „	34	3,0	
6 „	34	3,0	
8 „	34	3,0	
10 „	34	3,5	
12 „	34	3,5	
14 „	33	3,0	
16 „	34	3,0	
18 „	34	3,0	
20[2]) „	34	3,0	2) Zusatz von 0,025 camphoc. Na-Lösung.
22 „	34	3,0	
24 „	34	3,0	
26 „	33	3,0	
30 „	34	3,5	
32 „	34	3,0	
34 „	34	3,0	
36 „	34	3,0	
40 „	34	3,0	
42 „	34	3,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 45[3]) „	34	3,0	3) Zusatz von 0,025 camphoc. Na-Lösung.
47 „	33	3,0	
49 „	33	3,0	
51 „	33	3,5	
53 „	33	3,0	
55 „	33	3,0	
57 „	33	3,0	
12 h. — „	34	3,0	
2 „	34	3,0	
4 „	34	3,0	
7 „	34	3,5	
10 „	34	3,5	
13[4]) „	35	3,0	4) Zusatz von 0,05 camphoc. Na-Lösung.
15 „	35	3,5	
17 „	34	3,0	
20 „	34	3,0	5) Abbruch des Versuches.

b. Blutdruckversuch.

Eine Katze von 3200 g wird aufgebunden, rechts die Art. carotis blossgelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht, links die Vena jug. freigelegt und mit einer Injectionscanüle versehen.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
10 h. 40 m.	140—180	156	
41 „	140—180	156	
42 „	140—150	156	
43 „	140—160	156	
44 „	140—160	156	
45 „	140—160	156	
48 „	140—160	156	Injection von 0,2 g camphoc. Na-Lösung in die Vena jug.
50 „	140—160	156	
52 „	140—160	156	
55 „	140—160	156	
58 „	140—160	156	
11 h. — „	140—160	156	
5 „	140—160	156	Injection von 0,4 g camphoc. Na-Lösung in die Vena jug.
10 „	140—160	156	
15 „	140—160	156	
20 „	140—160	156	
25 „	140—160	156	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
30 „	140—160	156	Injection von 0,4 g camphoc.
32 „	140—160	156	Na-Lösung in die Vena jug.
35 „	140—160	156	
38 „	140—160	156	
40 „	140—160	156	
45 „	140—160	156	Injection von 0,8 g camphoc.
47 „	140—160	156	Na-Lösung in die Vena jug.
50 „	130—150	180	
55 „	130—150	180	
12 h. — „	140—160	180	
2 „	130—140	180	
4 „	130—140	180	
6 „	130—140	180	
8 „	130—140	180	Abbruch des Versuches.

Ergebniss. Ein Blick auf die tabellarische Darstellung dieser 2 Versuche zeigt uns, dass sowohl das Froschherz, als auch der Circulationsapparat der Säugethiere von camphocarbonsaurem Natrium auch nicht im mindesten beeinflusst werden. Ich glaube also auf Grund meiner beschriebenen Versuche und theils hier nicht erwähnten Beobachtungen (weil ebenfalls mit negativen Resultaten) behaupten zu dürfen, dass der Camphocarbonsäure und ihrem Natriumsalze keinerlei pharmakologischen Eigenschaften zukommen.

Der experimentelle Theil der vorliegenden Arbeit war schon längst abgeschlossen, als ich zu meiner Genugthuung zufälliger Weise die Abhandlung von Nencki und Boutmy[1]) zu lesen bekam. Indem ich bezüglich der Ausführlichkeiten dieser Arbeit auf das Orginal verweise, möchte ich mir doch nicht versagen einige interessante Angaben derselben hier wiederzugeben.

Das Leben der Zellen beruht auf den gleichzeitig vor sich

1) L'influence du groupe carboxyle sur les effets toxiques des combinaisons aromatiques. Par M. M. Nencki et Boutmy. Archives des Sciences Biologiques publiées par l' Institut Impérial de Médecine Expérimental à St Pétersbourg. Tome I, 1892, p. 60 (russisch und französisch).

gehenden Processen der Reduction und der Oxydation. Nach H. Schultz sind besonders diejenigen Substanzen für die lebenden Zellen giftig, welche reducirend wirken und somit ihnen den atomistischen Sauerstoff entziehen. Daher ist z. B. die arsenige Säure mehr giftig als die Arsensäure. Ausserdem gesellt sich im Organismus zu der Giftigkeit der reducirenden Substanzen auch diejenige der neu entstandenen Oxydationsproducte hinzu. So wirken phosphorige, salpetrige und arsenige Säure sehr giftig, indem sie die Zellen durch Entziehung des atomistischen Sauerstoffes zerstören, wobei sie sich in Phosphor-, Salpeter- und Arsensäure verwandeln. Werden aber die letzteren dem thierischen Organismus einverleibt, so beobachtet man Folgendes: die Phosphorsäure wird nicht weiter reducirt, die Salpetersäure dagegen wird unter besonders ungünstigen Bedingungen zum Nitrit reducirt und wirkt dann giftig, während die Arsensäure bald zur arsenigen reducirt wird und daher dem Organismus stets schädlich ist.

Die Carboxylgruppe CO_2H, welche bekanntlich mit Sauerstoff gesättigt ist und im Organismus nicht mehr reducirt wird, bietet also ein ähnliches Verhalten wie die erwähnte Phosphorsäure. Verfasser stellten sich daher zur Aufgabe auf Grund der schon theils vorhandenen, theils von ihnen neu gefundenen Thatsachen zu beweisen, dass die Einführung des Carboxyl-Radicals in das Molekül vieler giftigen aromatischen Verbindungen eine Abschwächung resp. eine Aufhebung der Giftigkeit der letzteren zur Folge hat. Verf. führen weiter eine ganze Reihe von chemischen Substanzen an, die zu Gunsten ihrer Meinung sprechen, so z. B. wirken verschieden: Benzol und seine Carbonsäure (Benzoesäure), desgleichen Phenol und Salicylsäure u. s. w. So geht das im Organismus reducirend wirkende Benzol in Phenol über, welches seinerseits einer weiteren Hydroxylirung unterliegen kann und somit sich in Hydrochinon und Brenzcatechin verwandelt, — welch' alle giftig sind. Diese hydroxylirten Derivate verlassen den Körper in Form von Aether-Schwefelsäuren oder gepaarten Glykuronsäuren. Dagegen werden die aromatischen Carbonsäuren in den Geweben nicht oxydirt und verlassen den

Organismus entweder unverändert oder in Vereinigung mit Glycocoll. Aber der Einfluss des Carboxyls auf die Abschwächung der Giftigkeit giebt sich kund nicht nur in den aromatischen Kohlenwasserstoffen, in ihren Amin- und Phenolverbindungen, sondern äussert sich auch in den sehr complicirt zusammengesetzten aromatischen Verbindungen, z. B. in der Phenacetin-Carbonsäure und anderen ähnlichen Säuren.

Die beschriebene Eigenschaft des Carboxyls ist nach den Verf. auch von practischer Bedeutung, da man durch Einführung desselben in das Molekül wenig giftiger Substanzen, die giftige Wirkung der letzteren vollständig aufheben kann und andererseits bei sehr giftigen Körpern die Giftigkeit abzuschwächen im Stande ist; es würde somit gelingen dank dieser Eigenschaft des Carboxylradicals sonst ungeeignete Substanzen für die Therapie verwendbar zu machen.

Kehren wir jetzt zu der von uns untersuchten Säure und ihrem löslichen Natriumsalze zurück. Was sehen wir hier? Der an Wasserstoffatomen reiche und im Organismus reducirend wirkende aromatische Körper, Campher, (C_{10} H_{16} O) ruft schon in Dosen von 0,14 g pro Kilo Thier berechnet die stärkste Erregung und clonische Krämpfe beim selben hervor, während der durch eine Verbindung des Camphers mit dem Carboxyl entstehende und somit mit Sauerstoff gesättigte Körper:

$O = C\begin{cases}(C_{10}\,H_{15}\,O), \\ OH\end{cases}$ Camphocarbonsäure resp. ihr Natriumsalz

auch in Dosen von 2,0 g pro Kilo Thier keine Wirkung auf dasselbe ausübt [1]).

Und es ist auch thatsächlich bewiesen worden, dass der Campher im Organismus durch Entziehung des atomistischen Sauerstoffes sich in Campherol (C_{10} H_{16} O_2) verwandelt, welch' letzteres sich mit Glykuronsäure paart und als Camphoglyku-

1) Ich habe mit Rücksicht auf die geringe Menge meines Präparates keine grösseren Dosen geben können, die aber ohne Zweifel ebenfalls wirkungslos würden geblieben sein.

ronsäure im Harne des Thieres erscheint. Dagegen möchte ich auf Grund der von mir vorgenommenen Untersuchung des Harnes der mit camphocarbonsaurem Natrium gefütterten Thiere behaupten, dass dieses resp. die Säure unverändert den thierischen Körper verlässt.

Es bildet somit das gegenseitige Verhalten des Camphers und der Camphercarbonsäure ein typisches Paradigma für die Theorie der obenerwähnten Autoren und kann die Camphercarbonsäure zur Kategorie der von ihnen angeführten ungiftigen Carbonsäuren bequem hinzugezählt werden.

III.

Borneocampher (Borneol).

1. Chemisches.

Verschieden in Bezug auf Abstammung und chemische Constitution vom officinellen Laurineen-Campher ist der sogenannte Borneo-Sumatra-Baros-Campher. Er kommt als das einzige ätherische Oel, welches von der Natur unmittelbar als Rohstoff geboten ist, in krystallinischen Massen in Spalträumen des Holzes älterer Stämme von Dryobalanops aromatica Gartn. einem an der Nordwestküste Sumatras und im nördlichen Borneo wachsenden Baume aus der Familie der Dipterocarpeen vor und wird mühsam aus dem zerspaltenen Holze durch Ausschaben gesammelt und vorzüglich in Baros einer nur unvollkommenen Reinigung unterworfen. In den jüngeren Stämmen findet sich neben festem Borneocampher resp. Borneol ein Oel, das natürliche Campheröl, welches aus einem Gemische von Borneol, Borneen: $C_{10}H_{16}$, einem Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$ und vielleicht anderen Körpern besteht.

Vollkommen rein stellt das Borneol eine weisse leicht zerreibliche Krystallmasse dar von einem eigenthümlichen nicht angenehmen, garnicht an gewöhnlichen Campher, eher an Patchouly erinnernden Geruch und campherähnlichen Geschmack. Es schmilzt bei 199° C. und siedet bei 212° C. Seine alcoholische Lösung lenkt den polarisirten Lichtstrahl nach rechts ab. Das Borneol ist leichter als Wasser. Salpetersäure verwandelt den Borneocampher zunächst in Laurineencampher, bei weiterer

Einwirkung in Camphersäure und Campholsäure. Durch Phosphorpentachlorid oder auch starke Salzsäure geht das Borneol in das krystallisirbare, bei 155° C. schmelzende campherartig riechende Bornylchlorid: $C_{10}H_{17}Cl$ über. Auch mit Brom- od. Jodwasserstoff verbindet sich der Borneocampher zu unbeständigen Verbindungen. Beim Erhitzen mit Phosphorsäureanhydrid zerfällt der Borneocampher in Wasser und flüssiges Borneen: $C_{10}H_{16}$, welches mit dem in dem natürlichen Borneo-Campheröl vorkommenden Kohlenwasserstoffe identisch zu sein scheint. Wird Borneol mit organischen Säuren erhitzt, so werden unter Abspaltung von Wasser zusammengesetzte Aether gebildet. Solche Aether, wie wir unten sehen werden, kommen in manchen ätherischen Oelen vor. — Nach seinem chemischen Verhalten scheint das Borneol zu dem Laurineen-Campher in dem Verhältnisse zu stehen, wie ein secundärer Alcohol zu einem Keton. Es würde somit der Laurineencampher die Gruppe CO, der Borneo-Campher die Gruppe CH.OH enthalten:

$C_8H_{14}\begin{cases}CO\\CH_2\end{cases}$ Laurineen-Campher.

$C_8H_{14}\begin{cases}CH,OH\\CH_2\end{cases}$ Borneo-Campher.

Der Borneocampher gelangt als regelmässiger Handelsartikel nach Europa nicht, wird dagegen am Productionsorte und in China als Räucher- und Conservirungsmittel angewandt. Bei dem auf Sumatra und Borneo lebenden Stamme „Batta“ wird das Borneol zur Einbalsamirung seiner Häuptlinge (Radja) angewandt.

Der Borneo-Campher kommt ferner vor in ätherischen Oelen von Aristolochia serpentaria, sowie anscheinend auch im Rosmarinöl, Lavendelöl und anderen ätherischen Oelen. Dem Borneo-Campher sehr ähnlich ist der sogenannte Bernstein-Campher, welcher in geringer Menge bei der trockenen Destillation des Bernsteins auftritt [1]).

1) Schmidt, pharmaceut. Chem., Bd. II, 1889—90, p. 1024.

In China wird in der Tuschfabrication vielfach eine Campherart „Ngai-Campher", verwendet. Derselbe wird in Kanton aus Blumea balsamifera (Ngai der Chinesen) einer krautartigen im tropischen Asien gemeinen Composite gewonnen, ist dem Borneo-Campher beinahe vollständig ähnlich, hat dieselbe chemische Constitution $C_{10}H_{18}O$ und die gleiche Krystallform (im regulären System); dreht aber in alcoholischer Lösung die Polarisationsebene nach links. — Diesem Campher sehr ähnlich, vielleicht sogar mit ihm identisch ist der ebenfalls linksdrehende Krapp-Campher, welcher im Fuselöle des durch Gährung des Krappwurzelzuckers erhaltenen Aethylalcohols enthalten ist.

Der Borneocampher ist auch auf künstlichem Wege auf Grund seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Laurineen-Campher aus dem letzteren mittelst vieler Methoden dargestellt worden. Eine von diesen ist oben bei der „Camphocarbonsäure" beschrieben. Ich will hier nur hinzufügen, dass das künstlich dargestellte Borneol bezüglich der Polarisationsebene inactiv ist.

Im vorigen Jahre ist vom Mag. Ed. Hirschsohn in Petersburg ein mit dem Ngai-Campher identisches links drehendes Borneol in den ätherischen Oelen der Abies sibirica nnd Abies pectinata entdeckt worden, welches der Entdecker in liebenswürdiger Weise dem hiesigen Pharmakologischen Institute zur Untersuchung übergab. Die experimentellen Untersuchungen mit diesem Links-Borneol und seinem essigsauren Ester wurden eben von mir ausgeführt [1]) und werde ich meine Versuche unten folgen lassen. An dieser Stelle aber lasse ich die Darstellungsmethode des Borneols und seines Esters, wie sie Hirschsohn selbst beschreibt [2]), folgen.

Bei der Destillation der Oele der Abies sibirica und Abies pectinata mit Wasserdampf erhält man Fractionen, die sich schon in einem 70% Alcohol lösen und ergab ein im grösseren

1) Ich kann es nicht unterlassen an dieser Stelle Herrn Mag. Hirschsohn für seine Liebenswürdigkeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

2) Hirschsohn, Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1892 Nr. 38.

Maassstabe ausgeführter Versuch mit dem Oele von Abies sibirica in 2 Fractionen — circa 25 % — ein Oel, welches sich in 3,6 Vol. 70 % Alcohol bei 17° C. löste. Das specif. Gewicht dieser Fractionen betrug bei 20° C. 0,979, die Verseifungszahl war 267,5. Die ganze Oelmenge siedete zwischen 210—220° C. Um die noch etwa vorhandenen Spuren noch von Wasser zu entfernen, wurde das Oel mit entwässertem Natriumsulfat geschüttelt und filtrirt. Das Filtrat fing nach kurzer Zeit, obgleich die Temperatur im Laboratorium 13° C. betrug, zu krystallisiren an. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden von dem noch flüssigen Antheil durch Abfliessenlassen soviel wie möglich getrennt und durch Lösen in der 4-fachen Menge 70 % Alcohols und Krystallisiren in der Kälte gereinigt. Auf diesem Wege wurden bis 15 Centimeter lange tafelförmige Krystalle erhalten, die über Aetzkalk getrocknet einen characteristischen Geruch besitzen. Ausser von Alcohol werden die Krystalle auch von Aether, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Petroläther und Eisessig leicht gelöst. Der Schmelzpunkt derselben lag zwischen 27 und 28° C. und der Siedepunkt bei 210° C. In alcoholischer Lösung wurde die Polarisationsebene nach links gedreht.

Eine Partie der Krystalle wurde auf dem Wasserbade mit alcoholischer Kalilösung verseift, wobei der Geruch sich änderte und ein campherartiger entstand, beim Versetzen der Lösung mit viel Wasser schied sich beim Stehen eine krystallinische Masse ab, diese wurde mit Wasser gewaschen und nachdem sie getrocknet worden war, in Petroläther gelöst. Aus der Petrolätherlösung wurden prachtvolle sechsseitige Tafeln erhalten, die einen Geruch nach Campher und Patchouly hatten.

Der Schmelzpunkt dieses Körpers lag bei 207° C. und wurde in alcoholischer Lösung der Polarisationsebene nach links abgelenkt.

Aus dem Schmelzpunkt und dem Geruch geht hervor, dass der abgeschiedene Körper Borneol, und zwar in der linksdrehenden Modification ist.

Die von dem Borneol getrennte alcalische Flüssigkeit wurde

auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen gebracht, mit verdünnter Phosphorsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt und der Destillation unterworfen.

Das erhaltene stark saure Destillat gab alle Reactionen der Essigsäure und konnten andere Säuren nicht nachgewiesen werden.

Aus dem Vorstehenden geht hervor, dass der aus dem Ol. Abiet. Sibiric. erhaltene krystallinische Körper der Essigsäureester des Links-Borneol ist. Da, so weit meine Untersuchung des Oeles es bis jetzt ergiebt, in dem Ol. Abiet. Sib. kein anderer Ester sich befindet, so ist dasselbe das beste Material zur Gewinnung von Links-Borneol, denn aus der Verseifungszahl des Oels lässt sich ein Gehalt von circa 30 % Essigsäureester berechnen.

Die grosse Aehnlichkeit des Oels von Abies pectinata mit dem Oele der Abies Sibirica machte es wahrscheinlich, dass auch in diesem sich Borneolester befindet.

Ein daraufhin mit einem kleinen Muster schon zum Theil verharzten Oels ausgeführter Versuch ergab, dass auch im Ol. Abiet. pectinat. sich der Essigsäureester des Borneols befindet.

2. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Borneols.

Es sind Angaben in der Literatur vorhanden, auf Grund derer wir unter dem ursprünglich in Ost- nacher in West-Asien und zuletzt auch in ganz Europa als Arzneimittel bekannten „Campher“ den Borneo-Campher verstehen dürfen.

So soll nach Flückiger das Borneol noch vor dem Laurineen-Campher in China bekannt gewesen sein und soll nach Europa nur diese Campher-Art zuerst eingeführt worden sein.

Moeller[1]) ist der Meinung, dass der schon vor Jahrhunderten von den Arabern angewandte Campher ausschliesslich

1) Möller, Lehrbuch der Pharmacognosie, Wien, 1889, p. 382.

der Borneocampher gewesen sei; der Laurineencampher wurde nach diesem Autor erst in der Mitte des 17. Jahrh. durch die Holländer nach Europa gebracht und verdrängte durch seine Wohlfeilheit den ersteren vollständig.

Schlimmer [1]), der Professor der Medicin in Teheran war, fügt in seiner werthvollen französisch-persischen medicinischen Terminologie zum Worte „Campher" folgende für uns wichtige Bemerkung hinzu; „les auteurs indigènes recommandent celui de Borneo comme le meilleur."

Was die chinesischen Quellen selbst anbetrifft, so habe ich trotz des mir zur Hand gewesenen seltenen und höchst interessanten und lehrreichen Buches von Bretschneider [2]) leider sehr wenig über die Anwendung des Borneo-Camphers erfahren können. In der berühmtesten chinesischen Materia Medica „Pen-ts'ao Kang mu," welche 26 Jahre (1552 bis 1578 unserer Zeitrechnung) von ihrem bekannten Autor Li Shi chen geschrieben wurde und welche bald nach ihrem Erscheinen auch ins Japanesische unter dem Titel „Hon zo ko mo ku" von Ina Nobuyoski übersetzt worden ist, befindet sich im Capitel „Hiang mu" (aromatische Bäume) neben dem Laurus Camphora auch der Borneo-Campher erwähnt. Wenn man aber bedenkt, dass Li Sih chen sein „Pen-ts'ao" [3]), wie Bretschneider sagt, mit Benutzung mehr als 2000 alter und neuer chinesischer Bücher, unter denen auch viele ältere „Pen-ts'ao" sich befanden, geschrieben hat, so muss auch zugegeben werden, dass der Borneo-Campher schon in der alten chinesischen Literatur erwähnt gewesen war.

Aus dieser kurzen historischen Notiz geht zur Genüge hervor, dass der Borneo-Campher, welcher in Europa durch den

1) Schlimmer, Terminologie médico-pharmaceutique et anthropologique française-persane. Fol. Lithogr., Teheran, 1874, p. 369.

2) Bretschneider, Botanicon Sinicum. Notes on chinese botany from native and Western sources. London, 1882.

3) Mit diesem Namen bezeichnet dieser chinesiche Gelehrte ein jedes Pflanzen- resp. Drogenbuch.

Laurineen-Campher bloss seiner „Wohlfeilheit“ wegen ersetzt worden ist, auch mit dem letzteren identische Eigenschaften haben muss. Thatsächlich soll das Borneol noch heutzutage in China als ein Stimulaus und ein Aphrodisiacum angewandt werden. Auch der Ngai-Campher findet daselbst medicinische Verwendung [1]).

Merkwürdig ist es, dass seitdem in Europa der Laurineen-Campher das Borneol verdrängt hatte, dass letztere nicht nur seine practische Verwendung einbüsste, sondern, wie es scheint, auch kein wissenschaftliches Interesse den Forschern bot, denn nicht anders kann ich mir die verschwindend kleine Literatur des Borneols im Vergleich mit der des Laurineen-Camphers erklären.

Es sind, soweit mir bekannt ist, nur 2 Arbeiten über das Borneol in der Literatur vorhanden, die von Pellacani [2]) und Stockmann [3]). Und doch ist diese knappe Literatur nicht einig bezüglich der physiologischen Eigenschaften des Borneols.

Pellacani, der unter anderen Campherderivaten, auch das Borneol untersuchte, fand, dass dasselbe eine curareartige Wirkung auf Kaltblüter ausübt. Auf Säugethiere wirke das Borneol lähmend auf das Nervensystem und die motorischen Nervenendigungen. Der Circulationsapparat beider Thierklassen wird nach Pellacani durch das Borneol in gleicher Weise beeinflusst und zwar gelähmt: beim Frosche soll schon nach geringen Dosen das Herz still stehen, während beim Säugethiere ein allmähliches Sinken des Blutdrucks und Abnahme der Pulsfrequenz als Symptome der lähmenden Wirkung des Borneols wahrgenommen werden. Derselbe Autor fand nach dem Vorgange von Wiedemann, Schmiedeberg und Meyer im Harne der mit Borneol gefütterten Thiere als Umwandlungsproduct des letzteren eine krystallinische Säure, die sich nach

1) Siehe bei Stockmann.

2) Pellacani, Arhiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883 p. 369.

3) Stockmann, The physiological action of Borneol. From the Journal of Physiologie. Vol. IX. Nos 2 u. 3.

Analogie mit dem Campher als Borneolglykuronsäure herausstellte.

Zu entgegengesetzten Resultaten wie Pellacani, gelangte der zweite Forscher Stockmann, welcher sich eingehender mit dem Borneol beschäftigte. Auch Stockmann fand, dass Borneol, gleich dem Campher, auf Kaltblüter curareartig wirkt, aber bezüglich aller übrigen Wirkungen des Borneols differiren seine Angaben von denen Pellacani's vollständig.

So fand Stockmann, dass die Wirkung des Borneols auf Warmblüter fast mit der des Camphers übereinstimmt, nur seien die Vergiftungssymptome des Borneols weniger intensiv, als beim Campher ausgesprochen. Das Borneol bewirkt also nach Stockmann einen Symptomencomplex, welcher nach geringen Dosen von der absteigenden Reizung des Centralnervensystems abhängt, bei grossen Dosen aber der nachträglichen Lähmung des Nervensystems zuzuschreiben sei. Eine Ausnahme hiervon bieten die Hunde, welche sehr grosse Dosen Borneols häufig symptomlos vertragen, dagegen sind Katzen dem Borneol gegenüber sehr empfindlich, während Kaninchen in dieser Hinsicht die Mitte zwischen beiden einnehmen.

Ganz ebenso wie der Campher wirkt Borneol auf das Froschherz und Verf. konnte stets eine Abnahme der Frequenz der Herzschläge mit gleichzeitiger Zunahme der Energie derselben bei seinen zahlreichen Williams'schen Versuchen nachweisen. Freilich, fügt Verf. hinzu, führten sehr grosse Dosen Borneols zum Stillstand des Herzens. Was die Wirkung des Borneols auf den Circulationsapparat der Säugethiere anbetrifft, so bekam Stockmann keine constanten Resultate: zuweilen war ein allmähliches Sinken des Blutdrucks vorhanden, manchmal aber ging dem Abfall eine Steigerung des Blutdrucks voraus.

Ich werde unten auf Grund meiner eigenen Versuche zu beweisen versuchen, dass diese Inconstanz der Stockmann-schen Resultate mit der unbedeutenden Variirung seiner Versuchsdosen in Zusammenhang zu bringen ist.

Die Gefässe werden durch Borneol, wie Verf. an isolirten Organen beobachtete, erweitert.

Die Angaben von Binz, nach welchen der Campher schon in geringen Dosen (0,09—0,2) die Temperatur der Versuchsthiere herabsetzte, hat Stockmann nicht bestätigen können; geringe Dosen von Campher und Borneol bleiben stets resultatlos, während grössere Dosen (2,0) nur zuweilen die Temperatur herabsetzen. Im Allgemeinen beobachtete Stockmann bei den Thieren eine Abnahme der Temperatur im Stadium der Depression und in den Fällen, in welchen Symptome von Collaps vorhanden waren. Bezüglich der Details der Stockmann'schen Arbeit muss ich auf das Original verweisen.

Ich halte es nicht für unnöthig zuletzt hinzuzufügen, dass Stockmann mit allen 3 oben erwähnten Borneo-Arten experimentirte und zwar mit dem eigentlichen Borneo-Campher, Ngai-Campher und einem künstlich dargestellten Borneol, — während Pellacani zu seinen Versuchen ausschliesslich das von R. Schiff künstlich dargestellte Borneol benutzte.

Ich glaube daher vermuthen zu dürfen, dass der schroffe Unterschied der von beiden Autoren gewonnenen Resultate im gewissen Grade den verschiedenen Untersuchungssubstanzen zuzuschreiben sei. Diese Vermuthung scheint mir um so mehr zulässig zu sein, als schon Stockmann beobachtete, dass in Bezug auf das isolirte Froschherz das künstlich dargestellte Borneol sich am meisten giftig erwies, wobei Stockmann richtig bemerkt, er wisse nicht, ob er diesen Unterschied in der Wirkung der Unreinheit des künstlichen Präparates oder der stärkeren Wirkung desselben als Herzgift zuschreiben soll.

Eigene Versuche.

A. Wirkung des Borneols auf das Nervensystem.

a. Kaltblüter.

Versuch I. Einem 60 g schweren Frosche wird um 11 h. 40 m. 0,005 emuls. Borneols subcut. injicirt.

12 h. 50 m. der Frosch bewegt sich träge.
4 h. 35 m. der Frosch bewegt sich langsam und fällt häufig bei den Springversuchen um.

Am 2. Tage 11 h. 15. m. der Frosch bewegt sich mit Schwierigkeit.

Am 3. Tage 5 h. 50 m. der Frosch bewegt sich lebhafter.

Am 4. Tage 4 h. 40 m. die Bewegungen des Frosches sind ganz frei.

Epikrise: 0,005 Borneol verursachten in diesem Versuche eine vorübergehende Parese des Frosches.

Versuch II. Einem 55 g schweren Frosche wird um
12 h. — m. 0,01 emuls. Borneols subc. injicirt.
12 h. 55 m. der Frosch bewegt sich sehr träge, die Rückenlage wird dauernd ertragen.
4 h. 35. m. Status idem.

Am 2. Tage 11 h. 20 m. Status idem.

Am 3. Tage 5 h. 5 m. die Bewegungen des Frosches sind freier, die Rückenlage wird nicht lange ertragen.

Am 4. Tage 5 h. — m. Die Bewegungen des Frosches sind sehr lebhaft.

Epikrise: 0,01 Borneol bewirkten beim Frosche eine nur 3 Tage andauernde und in Genesung übergehende Parese der Extremitäten.

Versuch III. Einem 60 g schweren Frosche wird um
11 h. 25 m. 0,01 emuls. Borneols subc. injic.
12 h. 15 m. Der Frosch ist paretisch, erträgt dauernd die Rückenlage.

Am 2. Tage 12. — m. Status idem.

Am 3. Tage 10 h. — m. Der Frosch bewegt sich lebhafter, auf den Rücken gelegt, verlässt er nach kurzer Zeit diese Lage.

Am 4. Tage 4 h. — m. Der Frosch unterscheidet sich in Nichts von einem normalen.

Epikrise: In diesem Versuche verursachten 0,01 Borneol dieselben Symptome wie im vorigen.

Versuch IV. Einem 60 g schweren Frosche wird um
6 h. 30 m. 0,02 emuls. Borneols subc. injic.
7 h. 15 m. Der Frosch bewegt sich sehr träge.
Am 2. Tage 9 h. 30 m. Der Frosch ist todt.

Section: Ein negativer Befund.

Epikrise: 0,02 Borneol bewirkten anfangs eine Parese des Frosches, welche aber nicht hat weiter beobachtet werden können: der Frosch wurde todt gefunden. Es wird noch ein Versuch mit derselben Dosis gemacht.

Versuch V. Einem 40 g schweren Frosche wird um
10 h. 40 m. 0,02 emuls. Borneols subc. injic.
11 h. — m. Der Frosch bewegt sich mit grosser Schwierigkeit, die Beine nachschleppend. Auf den Rücken gelegt, verbleibt er in dieser Lage.
11 h. 40 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, reagirt nicht auch auf starke mechanische Reize, wohl aber auf leichte elektrische.
4 h. 50 m. Wird der Frosch todt gefunden.

Epikrise: Dieser Versuch zeigte, dass 0,02 Borneol den Frosch in einem paralytischen Zustand versetzen, der zum Tode des Frosches führt.

Versuch VI. Einem 40 g schweren Frosche wird um
6 h. — m. 0,03 emuls. Borneols subc. injic.
6 h. 25 m. Der Frosch ist paretisch, fällt bei den Springversuchen auf den Rücken um.
7 h. — m. Der Frosch ist matt, bewegt sich mit grösster Schwierigkeit.
7 h. 30 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, reagirt nicht auf starke mechanische Reize; Das Rückenmark und Muskeln reagiren dagegen lebhaft auf elektrische Reize, auch der blossgelegte N. ischia-

dicus reagirt anfangs auf elektrische Reize, wird aber kurze Zeit darauf unempfindlich, während das Rückenmark und die Muskeln immer noch eine lebhafte Reaction aufweisen.

Am 2. Tage um 10 h. — m. Der Frosch wird todt gefunden.

Section: Keine patholog. Erscheinungen wahrzunehmen.

Epikrise: 0,03 Borneol bewirkten eine zum Tode führende Paralyse des Frosches. Der im paralytischen Zustande des Frosches blossgelegte N. ischiadicus reagirte nicht auf elektrische Reize, wohl aber das Rückenmark und die Muskeln.

Versuch VII. Einem 40 g schweren Frosche wird um
6 h. 15 m. 0,04 emuls. Borneols subc. injicirt.
6 h. 30 m. der Frosch ist paretisch, fällt bei den Springversuchen auf den Rücken, in welcher Lage er lange verbleibt, ohne sich ändern zu können.
6 h. 55 m. der Frosch liegt ausgestreckt auf dem Bauche, reagirt nicht auch auf die stärksten mechanischen Reize, wohl aber lebhaft auf elektrische. Der blossgelegte und elektrisch gereizte N. ischiadicus hört bald auf zu reagiren, während die Muskeln und das Rückenmark ihre Reflexerregbarkeit noch dauernd bewahren.

Am 2. Tage — 10 h. 15 m. Der Frosch ist todt.

Section: Nichts Pathologisches wahrnehmbar.

Epikrise: 0,04 Borneol erzeugten beim Frosche Symptome gleich denen im vorigen Versuche, die aber noch rascher zur Entwickelung gelangten.

Versuch VIII. Einem 50 g schweren Frosche wird 0,03 emuls. Borneols subc. injicirt. Anderthalb Stunden nach

d. Inj. ist der Frosch vollständig gelähmt und verhält sich mechanischen und chemischen Reizen gegenüber vollständig reactionslos; dagegen ergiebt sich, dass die Muskeln und das Rückenmark stark auf elektrische Reize reagiren und ihre Reflexerregbarkeit auch ziemlich lange Zeit bewahren, während der blossgelegte N. ischiadicus nur beim ersten Anlegen der Elektrode mit einer leichten Zuckung der betreffenden Extremität reagirt und gleich darauf ganz unempfindlich gegen fortgesetzte elektrische Reize wird.

Versuch IX. Einem 50 g schweren Frosche wird 0,046 emuls. Borneols subc. injicirt und einem zweiten 55 g schweren — 0,05 B. 40 Minuten nach d. Inj. ist der erste Frosch vollständig gelähmt, während der andere schon 25 Minuten nach der Inj. platt auf dem Bauche liegt. Beide Frösche erweisen sich ganz reactionslos auch gegen die stärksten mechanischen und chemischen Reize, dagegen bewirken auf das Rückenmark und die Muskeln schon mässige elektrische Reize Zuckungen der Frösche. Diese letztere Reflexerregbarkeit hält lange Zeit an, wogegen der blossgelegte N. ischiadicus, der ebenfalls beim ersten Anlegen der Elektrode mit einer Zuckung der betreffenden Extremität reagirt, bald darauf ganz unempfindlich gegen folgende Reize wird.

Versuch X. Um für den Charakter der durch das Borneol hervorgerufenen Lähmung der Frösche überzeugende Beweise zu gewinnen, unternahm ich den bekannten Cl. Bernardschen Versuch. Derselbe besteht in der Isolirung einer Extremität durch Blutabschluss resp. durch Unterbindung der betreffenden A. iliaca. Allerdings sollen nach Kölliker beim Frosche 2 hinter den Ohren hervorkommende kleine Hautarterien mit denen der hinteren Extremitäten durch Anastomosen in Verbindung stehen und Blut in die isolirte Extremität mit der Zeit führen können[1]).

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, 1890, p. 31.

Einem grossen Frosche wird die rechte A. iliaca unterbunden und darauf 0,05 emuls. Borneols subc. injicirt. Nach einer $^1/_2$ Stunde ist der Frosch paralysirt. Jetzt wird die Erregbarkeit der Nervi ischiadici geprüft und es erweist sich, dass der N. ischiadicus der operirten (rechten) Seite schon bei 120 mm. Rollenabstand mit heftigen Zuckungen der betreffenden Extremität reagirt, dagegen ist der N. ischiadicus der gesunden (linken) Seite nur bei 100 mm. Rollenabstand erregbar. Eine Stunde später ist die Erregbarkeit des linken N. ischiadic. schon gänzlich erloschen, während die des rechten noch vollständig erhalten.

Dieser Versuch wurde einige Mal mit gleichen Resultaten wiederholt.

Ergebniss. Fassen wir jetzt die durch Borneol an Fröschen erzeugten Erscheinungen zusammen, so ergiebt sich folgendes Symptomenbild der Wirkung des Borneols auf Kaltblüter. Schon nach einer mit 0,005 Borneol erfolgten Injection macht sich binnen 1 Stunde eine Alteration der spontanen Bewegungen des Frosches bemerkbar: dieselben werden langsamer, träger, der Frosch wird ungeschickter und fällt häufig bei seinen Springversuchen auf den Rücken, nimmt aber bald wieder die Bauchlage ein. Dieser Zustand dauert 2 Tage an und schon am 3. Tage macht sich eine Besserung geltend, indem der Frosch sich deutlich freier, rascher bewegt und am 4. Tage hat sich der Frosch vollständig erholt und ist in Nichts von einem normalen zu unterscheiden. — Auch 0,01 Borneol bewirken dieselben Symptome einer vorübergehenden Parese.

Aber schon nach einer Injection von 0,02 Borneol tritt eine grössere Intensität der beschriebenen Vergiftungssymptome zu Tage: die während der ersten Stunde entstehende Pause verwandelt sich schon in der nächsten in eine ausgesprochene Paralyse; der Frosch liegt bewegungslos auf dem Bauche ausgestrekt, ohne auf mechanische und chemische Reize zu reagiren, dagegen sehr lebhaft auf elektrische. Auf den Rücken gelegt, verharrt der Frosch auch in dieser Lage bewegungslos. Dieser einige Stunden andauernde Zustand endet schliesslich mit dem

Tode des Frosches. Werden grössere Borneoldosen genommen, so wiederholt sich derselbe Symptomencomplex, welcher mit einer der Dosis entsprechenden Schnelligkeit zur Entwickelung gelangt und stets zum Tode führt. Die Dosis 0,02 Borneol überleben also die Frösche niemals.

Das hervorstechendste Symptom der Borneolwirkung an Fröschen ist somit die allgemeine Paralyse derselben und es fragt sich nur, wodurch dieselbe bewirkt wird? Es ist schon oben ein Unterschied im Verhalten der gelähmten Frösche äusseren Reizen gegenüber betont worden. Wir sahen, dass starke mechanische und chemische Reize reactionslos von denselben vertragen werden, während schon ein mässiger elektrischer Strom heftige Reflexbewegungen der Frösche bewirkt.

Betrachten wir jetzt näher die oben beschriebenen Beobachtungen, so fällt uns noch mehr der verschiedene Einfluss des elektrischen Stromes auf das Rückenmark und die Muskeln einerseits und den blossgelegten N. ischiadicus des Frosches andererseits auf. Während der blossgelegte N. ischiadicus des paralysirten Frosches bei der ersten Application des elektrischen Stromes eine Zuckung der betreffenden Extremität hervorruft, erweist sich derselbe bei wiederholter Einwirkung von elektrischen Reizen bald als vollständig unerregbar. Anders aber verhalten sich die Muskeln derselben Extremität, die bei jedem Contact auch mit leichten elektrischen Strömen eine gesteigerte Reflexerregbarkeit aufweisen. Dasselbe Verhalten bietet das Rückenmark. Diese Reflexerregbarkeit seitens der Muskeln und des Rückenmarks hält ziemlich lange Zeit an und erlischt schliesslich ebenfalls vollständig.

Wir ersehen also, dass weder das Rückenmark, noch die Muskeln die Schuld an der ursprünglichen Paralyse des Frosches tragen können, vielmehr sind es die Endigungen der motorischen Nerven, die zuerst durch das Borneol gelähmt werden.

Der zu wiederholten Malen angestellte Cl. Bernard'sche Versuch legt diese Erscheinung noch klarer an den Tag: der N. ischiadicus der aus der Blutcirculation ausgeschalteten Extremität, welcher somit auch von der Borneoleinwirkung verschont

bleibt, bewahrt seine Reflexerregbarkeit vollständig, während das untere Ende des durchschnittenen N. ischiad. der der Borneolwirkung ausgesetzten Extremität sich elektrischen Strömen gegenüber gänzlich unerregbar erweist. Dieses erste Betroffenwerden der Endigungen der motorischen Nerven vom Borneol mit anfänglicher Erhaltung der Reflexerregbarkeit der Muskeln und Rückenmarks ist vollständig mit der Curarewirkung der Frösche analog.

b. Warmblüter.

Versuch I. Einer Katze von 3000 g Körpergewicht wird um 11 h. 45 m. 1,5 emuls. Borneols vermittelst der Schlundsonde in den Magen eingebracht.

12 h. 20 m. Die Katze ist aufgeregt, geht unsicher, wackelt auch beim Sitzen, ab und zu sind Zuckungen wahrzunehmen. Pupillen gross.

1 h. — m. Die Katze ist unruhig, blickt wild um sich her, wackelt beim Stehen und Gehen, fällt um beim Laufen. Geringe Zuckungen des ganzen Körpers.

4 h. 30 m. Die Katze ist im höchsten Grade aufgeregt, rast, knurrt herausfordernd und fährt bei jedem in der Nähe des Behälters verursachten Geräusche zusammen. Fortwährende klonische Zuckungen, besonders des Kopfes. Pupillen gross.

Am 2. Tage 10 h. — m. Die Katze scheint sehr ermattet und mitgenommen zu sein, schreit mit hohler Stimme, taumelt beim Gehen und hält die Hinterpfoten gespreizt, der Schwanz ist in die Höhe gerichtet. Sensibilität kaum alterirt, die Reflexerregbarkeit ist gesteigert. Frisst Nichts.

Am 3. Tage 12 h. 30 m. Status idem.

Am 4. Tage 10 h. — m. Status idem.

Am 5. Tage 11 h. 30 m. Die Katze erholt sich anscheinlich, frisst etwas.

Am 8. Tage hat sich die Katze vollständig erholt und sind keine von den früher beobachteten Erscheinungen zu be-

merken, indem die Katze sich ganz wie eine normale verhält.

Epikrise: 0,5 Borneol pro Kilo Thier berechnet bewirkten ein Excitationsstadium, klonische Zuckungen und gesteigerte Reflexerregbarkeit. Das Excitationsstadium, welches Stunden lang anhielt, ging in einen Depressionszustand über, welcher seinerseits mit totaler Erholung des Thieres endete.

Versuch II. Einem Hunde von 4400 g Körpergew. wird um 5 h. 35 m. 3,0 emuls. Borneols in den Magen eingeführt.

6 h. 15 m. Der Hund taumelt beim Gehen, zieht daher demselben das Sitzen vor.

Am 2. Tage 11 h. 30 m. Der Hund hat sich erholt: die gewesene Unsicherheit des Ganges ist nicht mehr vorhanden.

Epikrise: 0,68 Borneol pro Kilo Thier verursachten beim Hunde nur eine Unsicherheit des Ganges, die schon am nächsten Tage verschwunden war und der Hund erholte sich vollkommen.

Versuch III. Einer Katze von 2500 g Körpergewicht wird um 5 h. 55 m. 2,0 emuls. Borneols in den Magen gebracht.

6 h. 50 m. Die Katze ist sehr aufgeregt, läuft wild im Behälter herum, schreit, taumelt.

Am 2. Tage 10 h. 15 m. Die Katze liegt besinnungs- und bewegungslos; von Zeit zu Zeit treten aber spontan Anfälle auf, während welcher die Katze zusammenfährt, wobei der Kopf stark nach hinten zurückgebeugt wird (Opisthotonus), die Hinterpfoten in klonische Krämpfe verfallen und die Vorderpfoten Gehbewegungen machen. Ein derartiger Anfall dauert nur ein Paar Minuten an und darauf tritt eine längere Pause ein. Später wiederholen sich die Anfälle wieder. Die Herzthätigkeit ist sehr schwach (40 Schläge in der Minute), die Respiration erschwert. Eine Alteration der Sensibilität ist nicht wahrzunehmen, dagegen ist die Reflexerregbarkeit bedeutend gesteigert:

beim Berühren einer Pfote oder Zudrücken des Schwanzes fährt die Katze zusammen.

4 h. 10 m. Die Katze liegt wie vorher besinnungs- und bewegungslos. Die Anfälle, welche einen ausgesprochenen epileptiformen Charakter haben, wiederholen sich ziemlich häufig. Die Sensibilität ist nicht alterirt, die Reflexerregbarkeit im Gegentheil eminent gesteigert: schon das geringste Geräusch, geschweige denn ein leises Anrühren der Katze ruft einen Anfall hervor: Zusammenfahren, Opisthotonus, klonische Zuckungen der Hinter- und Gehbewegungen der Vorderpfoten. Herzthätigkeit und Respiration schwach.

7 h. 15 m. Status idem. Die Herzschwäche nimmt zu, auch Atropin bleibt wirkungslos (wahrscheinlich infolge einer Lähmung der excitomotorischen Herzganglien).

Am 3. Tage 10 h. — m. Status idem, auch Abnahme der bis jetzt erhaltenen Sensibilität, die Reflexerregbarkeit ist noch zwar erhöht, doch viel weniger als früher.

5 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Einzelne geröthete Stellen in der Darmschleimhaut, Ecchymosen in den Lungen und Herzen, sonst nichts Abnormes.

Epikrise: 0,8 Borneol pro Kilo erzeugten ein sehr characteristisches Vergiftungsbild: ein anfängliches Aufregungsstadium wechselte am 2. Tage mit einem tiefen comatösen Zustande, der über 30 Stunden fortdauerte und schliesslich mit dem Tode des Thieres endete. Als hervorragendes Symptom des anhaltenden comatösen Stadiums sind die anfallsweise auftretenden epileptiformen Krämpfe und die höchst gesteigerte Reflexerregbarkeit zu verzeichnen.

Versuch IV. Einer Katze von 2550 g Körpergewicht wird um 11 h. 5 m. 2,8 emuls. Borneols in den Magen gebracht.

11 h. 25 m. Die Katze ist eher deprimirt als aufgeregt, blickt ängstlich um sich her, geht unsicher, taumelnd und häufig

auf die Seite umfallend, zieht daher das Liegen vor. Einzelne Zuckungen des Kopfes.

1 h. 40 m. Auch bei der grössten Anstrengung kann die Katze die Seitenlage nicht verlassen, beim Versuch den Kopf aufzurichten, fällt derselbe sofort zurück, klonische Krämpfe aller Muskeln, besonders leidet der Kopf, der geradezu hin- und hergeschleudert wird. Sensibilität nicht alterirt, Reflexerregbarkeit gesteigert.

4 h. 45 m. Fortwährende klonische Krämpfe des ganzen Körpers, die von Zeit zu Zeit durch epileptiforme Anfälle unterbrochen worden, Pupillen gross, Reflexerregbarkeit gesteigert.

Am 2. Tage 12 h. — m. Die Katze liegt bewegungs- und besinnungslos, von Zeit zu Zeit durchfahren einzelne Zuckungen den ganzen Körper. Reflexerregbarkeit sehr gesteigert.

5 h. 10 m. Sensibilität und Reflexerregbarkeit bedeutend abgenommen, Herzthätigkeit sehr schwach, sonst status idem.

6 h. 50 m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe ergab ausser einigen Ecchymosen in den Lungen und Herzen (infolge der Krämpfe) nichts Pathologisches.

Epikrise: Ohne ein Excitationsstadium zu erzeugen, bewirkten 1,09 Borneol pro Kilo von vorn herein eine Depression des Thieres, die später in Coma überging. 34 Stunden lebte das Thier und von diesen waren es 24, während welcher die Katze ununterbrochen an klonischen Krämpfen litt.

Versuch V. Einer Katze von 1400 g Körpergewicht wird in der Chloroform-Aether Narkose um 11 h. das Rückenmark in der Gegend des ersten Brustwirbels durchschnitten.

12 h. 30 m. Die Katze liegt ruhig, scheint nach der durchgemachten Operation sich nicht besonders schlecht zu fühlen, die Reflexerregbarkeit des Hinterthieres ist stärker als die des Vorderthieres.

4 h. — m. Der Katze wird 3,0 emuls. Borneols in den Magen eingeführt.

4 h. 30 m. Die Katze, die bis jetzt still lag, beginnt zu schreien, den Kopf bewegend, während die Vorderpfoten Gehbewegungen machen, das Hinterthier dagegen liegt bewegungslos, seine Reflexerregbarkeit ist gesteigert.

5 h. — m. Klonische Zuckungen des Kopfes, Gehbewegungen der Vorderpfoten mit abwechselnden epileptiformen Anfällen, während derer der Kopf weit zurückgebeugt wird (Opisthotonus) das Hinterthier nach wie vor bewegungslos, seine Reflexerregbarkeit gesteigert. Pupillen weit.

5 h. 20 m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe bestätigt die Vollständigkeit der Durchschneidung des Rückenmarks; an den inneren Organen ist nichts Pathologisches wahrzunehmen.

Epikrise: Das Borneol rief in diesem Versuche dieselben Vergiftungssymptome wie in den früheren 2 Fällen hervor, mit dem Unterschiede, dass das Vergiftungsbild sich nur am Vorderthiere abspielte, während das Hinterthier bewegungslos und unbetheiligt lag, nur eine gesteigerte Reflexerregbarkeit aufweisend, die aber schon vor der Einverleibung des Borneols wahrnehmbar war. Die grosse Dosis (2,14 Borneol pro Kilo) führte das Thier schon nach 6 Stunden zum Tode.

Ergebniss. Fassen wir die Resultate der gemachten Beobachtungen zusammen, so ergiebt sich ein für die Borneolwirkung charakteristischer Symptomencomplex, dessen Hauptbestandtheil die Convulsionen bilden.

Fragen wir nach den übrigen Bestandtheilen dieses Complexes, so ist zunächst der unsichere taumelnde Gang zu verzeichnen, dann die gesteigerte Reflexerregbarkeit und schliesslich die Aufregung und Depression resp. comatöser Zustand des Thieres. Die Convulsionen, das in erster Linie stehende und jede Borneolvergiftung begleitende Symptom, sind meistens klonischen Charakters, zuweilen auch tonischen und entsprechen, was Intensität und Häufigkeit ihres Auftretens anbetrifft, der Quantität des einverleibten Borneols. So bestehen sie im Versuch I in einzelnen den gesammten Körper, ganz besonders den Kopf,

durchfahrenden Zuckungen, während für den Versuch III ausgesprochene, von Intervallen vollständiger Ruhe unterbrochene epileptiforme Anfälle eigenthümlich sind. Die Versuche IV und V zeigen dagegen ein abwechselndes Auftreten beider Krampfarten, an welchen im Versuche V nur das Vorderthier betheiligt ist.

Die Unsicherheit und das Taumeln beim Gehen, das Wackeln sogar beim Sitzen, welche die Thiere anfangs eine Stütze zur Erhaltung ihres Gleichgewichtes aufzusuchen, später aber dieselben völlig zum Liegen zwingen, sind ebenfalls allen gemachten Beobachtungen eigen. Ebenso legen alle und besonders die 3 letzten Versuche einen Beweis für die höchst gesteigerte Reflexerregbarkeit ab. Anders verhält es sich mit der Aufregung der Thiere, welche besonders im Versuch I, weniger im Versuche III zum Vorschein trat, in allen übrigen Versuchen dagegen nicht vorhanden war.

Wie sind nun all' diese Erscheinungen zu erklären? Wenn wir auch die Convulsionen auf Reizung des in der Med. obl. gelegenen Krampfcentrums beziehen können und zwar um so mehr, als wie wir unten sehen werden, auch andere dort sich befindenden Centren vom Borneol gereizt werden, — so dürfen wir doch andererseits, auf Grund physiologischer Thatsachen behaupten, dass auch die Grosshirnrinde einer reizenden Wirkung des Borneols ausgesetzt ist.

Der Reizung der Hirnrinde sind wir eben geneigt die epilepiformen Anfälle und die gesteigerte Reflexerregbarkeit zuzuschreiben. Ob nun auch das Rückenmark von Borneol gereizt wird, hat der zur Lösung dieser Frage angestellte Versuch V leider nicht entscheiden können.

Das Excitationsstadium in den Versuchen I und III würde ebenfalls mit der Annahme einer Reizung der Hirnrinde conveniren, indem die Depression einer nachträglich eintretenden Lähmung derselben zuzuschreiben sein würde. Eine weitere Folgerung erhellt aus den Versuchen I und III und zwar, dass die Dauer des Excitationsstadiums mit der Borneolmenge abnimmt. So sehen wir auch in den Versuchen IV und V, in

denen grössere Dosen pro Kilo Thier angewandt wurden, von vorn herein einen Depressions- resp. comatösen Zustand eintreten. Von der Quantität des einverleibten Borneols hängt es selbstverständlich ab, ob das Thier das Depressionsstadium überlebt oder während desselben zu Grunde geht. Für Katzen ist nach den oben gemachten Beobachtungen 0,8 Borneol pro Kilo eine tödtliche Dosis.

Ein abweichendes Verhalten von oben beschriebenem Vergiftungsbilde des Borneols bietet uns Versuch II, in welchem 0,68 Borneol pro Kilo Thier nur einen bald vorübergehenden unsicheren Gang des Hundes verursachen, während der Versuch I mit 0,5 Borneol pro Kilo einen Complex von Symptomen uns aufweist. Es muss hier daher bemerkt werden, dass Hunde viel weniger empfindlich sind gegen Borneol als Katzen, vielleicht aus dem Grunde, weil sie es innerlich rasch in ein unschädliches Product zu verwandeln vermögen.

B. Wirkung des Borneols auf die Kreislaufsorgane.

a. Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Diese Versuche wurden an Fröschen ausgeführt, die zuerst durch subcutane Injectionen von 0,1 ccm. „Froschcurare" in einen Lähmungszustand versetzt wurden. Das Herz wurde durch einen Hautschnitt und Entfernung des Sternums freigelegt. Das emulsionirte Borneol wurde in den Oberschenkel, theils in den dorsalen Lymphsack injicirt.

Versuch I. 60 gr. schwerer Frosch.

	T.	P.	Bemerkungen.
5 h.	36 m.	65	
	38 „	65	
	40 „	65	
	50 „	65	Subcutane Injection von 0,005 emulsionirten Bor-
	52 „	65	neols.
6 h.	— „	56	

T.		P.	Bemerkungen.
6 h.	2 m.	56	Subcut. Inj. von 0,015 emuls. Borneols.
	4 „	52	
	6 „	48	
	8 „	42	
	11 „	35	
	13 „	35	
	15 „	33	
	18 „	32	Energische Contractionen des Herzens.
	21 „	29	
	25 „	29	
	30 „	28	
	33 „	28	
	36 „	27	
	38 „	27	
	40 „	27	
	42 „	25	
	44 „	24	
	46 „	22	Sehr energische Contractionen des Herzens sowohl
	48 „	22	in der Systole als auch in der Diastole.
	50 „	21	
	52 „	20	
	54 „	20	Der Versuch wird hier abgebrochen.

Epicrise. 0,02 g Borneol bewirkten also mehr als eine 3 fache Abnahme der Pulsfrequenz, von 65 bis auf 25 Pulsschläge in der Minute. Die Herzkraft nahm deutlich zum Ende des Versuches zu.

Versuch II. 65 g schwerer Frosch.

T.		P.	Bemerkungen.
4 h.	40 m.	68	
	42 „	66	
	44 „	66	
	46 „	66	
	52 „	66	
	56 „	62	Subcutane Injection von 0,005 emuls. Borneols.
5 h.	— „	60	
	2 „	57	
	4 „	53	
	6 „	50	
	8 „	48	
	10 „	45	
	13 „	44	
	15 „	44	
	17 „	43	
	20 „	46	Subcutane Injection von 0,005 emuls. Borneols.

T.	P.	Bemerkungen.
22 „	42	
25 „	40	
27 „	40	
30 „	40	
33 „	38	
35 „	36	
38 „	36	Sehr energische Herzcontractionen.
41 „	36	
44 „	37	
5 h. 46 m.	37	
48 „	37	
51 „	36	Sehr energische Contractionen des Herzens in beiden Phasen.
56 „	36	
6 h. — „	35	
15 „	35	Subcutane Injection von 0,005 emuls. Borneols.
35 „	34	
40 „	33	
50 „	33	
55 „	32	Subcutane Injection von 0,005 emuls. Borneols.
7 h. — „	30	
3 „	30	Die Herzcontractionen werden schwächer (oberflächlich). Abbruch des Versuches.

Epikrise. In diesem Versuche bewirkten 0,02 g Borneol eine geringere Abnahme der Pulsschläge, von 66 bis auf 30 Schläge in der Minute, die einzelnen Contractionen des Herzens waren dennoch sehr kräftig und nur zum Schluss des Versuches machte sich geringe Abnahme der Herzkraft geltend.

Versuch III. 60 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
4 h. 45 m.	64	
47 „	62	
50 „	62	
55 „	62	Subcutane Injection von 0,005 emuls. Borneols.
5 h. 3 „	57	
6 „	55	
10 „	52	
15 „	49	Subcutane Injection von 0,01 emuls. Borneols.
20 „	47	
25 „	44	
30 „	39	Energische Contractionen des Herzens.
35 „	34	
40 „	31	
45 „	29	Subcut. Injection von 0,01 emuls. Borneols.
50 „	29	
55 „	28	Abbruch des Versuches.

Epikrise. Auch in diesem Versuche bewirkten 0,035 emuls. Borneols eine deutliche Abnahme (bis zur Hälfte) der ursprünglichen Zahl der Pulsschläge, wobei im Laufe des Versuchs eine deutlich verstärkte Herzthätigkeit wahrzunehmen war.

b. Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Alle folgenden Versuche wurden am modificirten Williams-schen Apparat, welcher von Prof. Kobert [1]) beschrieben wurde, angestellt. Das normale Blutgemisch wurde aus 40 Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 60 Theilen Blut bereitet. — In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 42 m.	50	3,5	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen
45 „	50	3,5	Blutmischung gefüllt.
48 „	50	3,5	
50 „	50	3,5	
52 „	50	3,5	
55 „	50	3,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
58 „	50	4,0	
11 h. — „	50	4,0	
8 „	50	4,5	
12 „	48	4,5	
16 „	49	4,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
20 „	48	5,0	
23 „	49	5,0	
25 „	49	5,0	
28 „	48	5,0	
32 „	48	5,0	
35 „	47	5,0	
40 „	47	5,5	
43 „	47	5,5	
47 „	47	5,5	
50 „	47	5,5	Sehr energische Contractionen der Ventri-
53 „	47	5,5	kel und Vorhöfe.
57 „	48	5,5	

1) Kobert, Chemiker Zeitung, Jahrg. 16. Nr. 39 p. 673 mit 4 Abbildungen.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. — m.	45	5,5	
4 „	46	5,5	
8 „	46	6,0	
12 „	46	6,0	
16 „	46	6,0	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
20 „	46	6,0	
23 „	45	6,0	
26 „	45	6,0	
30 „	45	6,0	
35 „	45	6,0	
45 „	45	6,0	
53 „	44	6,0	
55 „	44	6,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneol.
1 h. — „	44	6,5	
5 „	44	6,5	
12 „	43	6,5	
20 „	43	6,5	
25 „	43	6,5	
35 „	43	6,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneol.
40 „	43	6,5	
48 „	41	7,0	Die Pulsation des Herzens nimmt an
50 „	41	7,0	Stärke zu.
55 „	41	7,0	
2 h. 5 „	40	7,0	
3 „ 15 „	35	8,5	
20 „	35	8,5	
25 „	34	8,5	
33 „	33	8,5	
38 „	33	8,5	
45 „	33	9,0	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
50 „	33	9,0	
4 h. 10 „	31	9,5	
15 „	29	9,5	
20 „	27	9,5	
25 „	27	9,5	
30 „	27	9,5	
35 „	26	10,0	Höchst energische Contractionen sowohl
40 „	25	10,0	der Ventrikel wie der Vorhöfe.

Der Versuch muss dennoch infolge der Verstopfung der Canüle unterbrochen werden.

Epikrise. Dieser 6 Stunden andauernde Versuch gewährte ein sehr prägnantes Bild der Borneolwirkung auf das Froschherz. Unter dem Einfluss von 0,03 emuls. Borneols nahm die Zahl der Herzschläge genau um die Hälfte ab, während die Intensität der ursprünglichen Herzcontractionen progressiv zu-

nahm und zuletzt geradezu auffallend wurde. Die Quantität der in einer Minute durch das Herz durchströmenden Menge vergifteten Blutes, welche zuletzt, trotz der verminderten Pulsschläge fast 3 Mal so gross wurde als die des reinen Blutes, liefert den besten Beweis für die bedeutend verstärkte Herzaction.

Versuch II.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 4 m.	42	7,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
6 „	42	7,0	
8 „	42	7,0	
10 „	42	7,0	
15 „	42	7,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
18 „	41	7,5	
23 m.	41	7,5	
25 „	42	7,5	
30 „	42	7,5	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols
33 „	42	8,0	
38 „	42	8,0	
45 „	41	8,5	Sehr energische Contractionen des Herzens.
47 „	41	8,5	
49 „	40	9,0	Zusatz von 0,005 emuls. Borneols.
51 „	39	9,0	
55 „	30	9,0	
7 h. — „	24	9,0	
2 „	18	9,0	
4 „	18	9,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise. Auch in diesem Versuche nahm die Pulsfrequenz unter dem Einflusse von 0,015 emuls. Borneols bedeutend ab, während die in einer Minute das Herz durchströmende Menge des vergifteten Blutes allmälig zunahm. Trotz der ausgezeichneten Thätigkeit des Herzens musste auch diese Beobachtung infolge der Verstopfung der Ausflusscanüle unterbrochen werden.

Versuch III.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 15 m.	34	4	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
18 „	34	4	
21 „	34	4	
28 „	30	5	Zusatz von 0,03 emuls. Borneol.
30 „	30	5	

	T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h.	33 m.	29	5,5	
	35 „	28	5,0	
	37 „	27	4,5	
	39 „	27	3,0	
	40 „	25	2,5	Plötzlicher Stillstand d. Herzens in Diastole.

Epikrise. Das Verhalten des Herzens, welches nach dem einmaligen Zusatz von 0,03 emuls. Borneols anfangs dem in den früheren Versuchen gleich schien, änderte sich plötzlich, indem die Herzkraft abzunehmen begann und nach wenigen Minuten stand schon das Herz in Diastole still. Es reichte somit die Leistungsfähigkeit des Herzens unter dem Einflusse von 0,03 Borneol nicht mehr als für 12 Minuten aus.

Ergebniss. Die Resultate der oben beschriebenen Beobachtungen an Fröschen mit blossgelegtem Herzen und diejenigen der Williams'schen Versuche sind so einförmig und klar, dass schon eine oberflächliche Betrachtung nur eine einzige Deutung derselben zulässt.

In allen 3 Versuchen mit dem blossgelegten Froschherzen ist eine deutliche Abnahme der normalen Pulsfrequenz unter dem Einflusse von Borneol eingetreten und zwar war die ursprüngliche Zahl der Herzschläge im Versuch I bis zu einem Drittel und in den Versuchen II und III bis zur Hälfte gesunken. Dagegen war in allen 3 Versuchen eine deutlich ausgesprochene gleichzeitige Zunahme der Herzthätigkeit wahrzunehmen: die Herzcontractionen nahmen fortwährend an Intensität zu und wurden schliesslich im Vergleich mit denen vor den Borneolinjectionen auffallend gross.

Die einzelnen Injectionen wurden in allen 3 Versuchen mit 0,005 g Borneol vorgenommen (nur im Versuch I wurde ein Mal 0,01 Borneol eingespritzt).

Ein sehr ähnliches, aber noch viel prägnanteres Bild der Borneolwirkung bieten die Williams'schen Versuche, da bei ihnen die progressive Zunahme der Herzthätigkeit nicht nur mit dem Auge beobachtet werden konnte, sondern in jeder Minute auf Grund der in dieser Zeiteinheit durch das Herz durchströ-

menden Blutmenge ganz genau bestimmt werden konnte. So zeigte der Versuch I eine dreifache und der Versuch II eine zweifache Zunahme der ursprünglich durch das Herz durchströmenden Blutmenge.

Worin bestand aber die verstärkte Herzthätigkeit? Keineswegs in einer Beschleunigung derselben, denn beide Versuche I und II erweisen eine Abnahme der normalen Pulsfrequenz bis zur Hälfte. Die verstärkte Herzaction konnte also nur in einer grösseren Energie der einzelnen Contractionen bestehen.

Es ergaben somit die Williams'schen Versuche und die mit blossgelegtem Froschherzen vollständig übereinstimmende Resultate, welche sich folgendermassen deuten lassen: unter dem Einfluss des Borneols nimmt die Frequenz der Schläge des Froschherzens ab, die Energie derselben aber zu.

Es ergiebt sich andererseits aus dem dritten Williams'schen Versuche, dass wenn die Dosis des Borneol's eine bestimmte Grenze überschritten hat, das Froschherz durch dasselbe paralysirt wird. So dauerte die Thätigkeit des Herzens in diesem Versuche unter dem Einfluss von einem einmaligen Zusatz von 0,03 g Borneol nur 12 Minuten an, worauf das Herz plötzlich in Diastole still stehen blieb.

c. Blutdruckversuche.

Versuch I.

Es wird ein Hund von 4400 g Gewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht, links die Vena jug. blossgelegt und mit einer Injectionscanüle versehen. Das Thier wird tracheotomirt. curaresirt und nun wird die künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 5 m.	70— 90	132	
6 „	90—100	144	
7 „	90—100	144	
8 „	90—100	144	
9 „	90—100	144	
10 „	90—100	150	
15 „	100—110	150	Einführung von 1,5 g emulsionirten Borneols in den Magen.
16 „	110—120	150	
17 „	110—120	150	
18 „	110—120	150	
19 „	110—120	180	
20 „	110—120	180	
21 „	100—110	180	
22 „	90—100	160	
23 „	90—100	160	
24 „	90—100	180	
25 „	90—100	180	
26 „	90—100	172	
27 „	90—100	172	
28 „	100—110	172	
29 „	100—110	180	
30 „	100—110	180	
31 „	100—110	150	
32 „	90—100	150	
33 „	100—110	150	
34 „	100—110	150	
35 „	100—110	150	
36 „	100—110	150	
37 „	100—110	150	
38 „	100—110	150	
39 „	90—100	180	
40 „	90—100	180	
41 „	90—100	180	
42 „	90—110	180	
43 „	90—110	180	
44 „	90—110	180	
45 „	90—110	186	
46 „	90—110	180	
47 „	90—110	180	
48 „	90—110	180	
49 „	90—110	180	
50 „	90—110	180	
51 „	90—110	180	
55 „	90—110	180	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. — m.	90—110	186	Einführung von 1,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
5 „	90—110	180	
10 „	90—110	192	
15 „	90—110	186	
18 „	90—110	186	
21 „	90—110	186	
24 „	90—110	186	
30 „	90—110	192	Einführuug von 1,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
33 „	90—110	192	
36 „	90—110	180	
39 „	90—110	180	
42 „	90—110	186	
45 „	90—110	192	
50 „	90—110	186	
55 „	90—110	186	
1 h. — „	90—110	180	
5 „	90—110	180	
10 „	90—110	186	
15 „	90—110	186	
20 „	90—110	186	Der Versuch wird abgebrochen.

Epikrise. Es wurden also dem Hunde im Laufe von $2^1/_4$ Stunden 3,5 g. Borneol, pro Kilo = 0,795 g Borneol in den Magen eingeführt, wobei eine, wenn auch nicht sehr bedeutende, Blutdrucksteigerung wahrgenommen wurde.

Versuch II.

Es wird eine Katze von 3000 g Gewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 5 m.	140—160	170	
6 „	130—150	170	
7 „	120—140	170	
8 „	130—150	170	
9 „	130—150	170	
10 „	140—160	170	
11 „	140—160	166	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 12 m.	140—160	170	
13 „	140—160	170	
14 „	140—160	170	
20 „	140—160	170	Einführung von 1,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
25 „	140—150	164	
26 „	130—150	164	
27 „	140—160	164	
28 „	140—160	164	
35 „	130—150	176	
36 „	130—150	176	
37 „	130—150	176	
38 „	140—160	176	
40 „	130—150	172	
43 „	130—150	176	
46 „	120—140	172	
50 „	120—140	172	
1 h. — „	100—120	172	
5 „	90—110	172	
8 „	90—100	168	
10 „	90—100	168	
12 „	90—100	160	
1 h. 15 „	80—100	160	Einführung von 1,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
20 „	70— 80	150	
25 „	70 – 80	150	Wegen der Verstopfung der in die Carotis eingeführten Canüle wird der Versuch abgebrochen.

Epikrise: Es wurden also der Katze im Laufe von etwa $1^1/_4$ Stunden 2,0 g Borneol, pro Kilo = 0,66 g Borneol in den Magen eingeführt, worauf sich ein bedeutender Abfall des Blutdruckes von 170 bis auf 70 mm. Hg. geltend machte; während die Pulsfrequenz anfangs zwischen den Grenzen des Normalen schwankte, zeigte sie später eine Tendenz zur Abnahme.

Die Tracheotomie wurde hier nicht ausgeführt, wie es auch in folgenden Versuchen zuweilen der Fall sein wird, und zwar dann, wenn es sich um ein ruhiges Versuchsthier handelte.

Versuch III.

Eine Katze von 2400 g. Gewicht wird aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle einge-

führt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht, links die Vena jug. blossgelegt und mit einer Injectionscanüle versehen. Das Thier wird tracheotomirt, curaresirt und darauf wird die künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
10 h. 33 m.	160—170	200	
34 „	160—170	200	
35 „	160—170	200	
36 „	160—180	200	
40 „	150—160	192	Einführung von 0,2 emulsionirten
41 „	160—180	192	Borneols in den Magen.
42 „	150—170	170	
43 „	150—170	168	
44 „	150—170	168	
45 „	150—160	168	
46 „	150—160	180	
47 „	150—160	180	
48 „	150—160	175	
49 „	150—160	160	
50 „	150—160	160	
51 „	150—160	160	
52 „	150—160	160	
10 h. 58 „	140—160	170	Einführung von 0,2 emulsionirten
11 „ — „	140—160	170	Borneols in den Magen.
2 „	140—150	170	
5 „	140—150	166	
10 „	120—140	166	
13 „	130—150	168	
16 „	120—140	176	
20 „	120—130	170	
23 „	100—120	176	Einführung von 0,2 emulsionirten
26 „	130—140	176	Borneols in den Magen.
30 „	120—140	176	
35 „	120—140	180	Der rechte Vagus wird durch-
40 „	110—130	180	schnitten.
45 „	100—120	180	
50 „	120—130	200	
55 „	100—120	200	
12 h. — „	100—120	190	Der linke Vagus wird durch-
5 „	160—170	224	schnitten.
10 „	120—140	216	
15 „	130—150	220	
20 „	100—120	220	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 25 m.	90—110	216	Einführung von 0,2 g emulsionirten Borneols in den Magen.
30 „	100—110	216	
35 „	90—100	216	
40 „	80— 90	216	
45 „	70— 80	216	Infolge der Verstopfung der in die Carotis eingeführten Canüle wird der Versuch abgebrochen.

Epikrise: Es wurden der Katze im Laufe von ca. $2^1/_4$ Stunden 0,8 g Borneol, pro Kilo = 0,33 g Borneol in den Magen eingeführt. Auch in diesem Versuche ist ein allmäliger, zugleich ein tiefer Abfall des Blutdruckes und eine unbedeutende Abnahme der Pulsfrequenz wahrzunehmen, wobei aber die Durchschneidung beider Vagi eine vorübergehende Steigerung des Blutdruckes und Zunahme der Pulsfrequenz bewirkte.

Versuch IV.

Es wird eine Katze von 2500 g Gewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in die eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
4 h. 10 m.	160—180	216	
11 „	170—190	216	
12 „	140—180	216	
13 „	140—180	216	
14 „	140—180	216	
15 „	140—180	216	
20 „	140—180	220	Einführung von 0,05 g emulsionirten Borneols unter d. Haut.
22 „	140—170	220	
24 „	120—160	220	
26 „	140—180	220	
28 „	170—190	220	
35 „	140—180	220	Einführung von 0,1 g emulsionirten Borneols unter die Haut.
38 „	140—180	220	
40 „	140—170	220	
42 „	140—170	220	
44 „	160—180	220	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
4 h. 55 m.	120—140	220	Subcutane Injection von 0,05 g emulsionirten Borneols.
5 h. — „	120—140	220	Der rechte Vagus wird durchschnitten.
5 „	140—180	230	
10 „	130—150	240	
25 „	120—140	240	Subcutane Injection von 0,08 g emulsionirten Barneols.
30 „	120—130	240	
35 „	100—120	240	Der linke Vagus wird durchschnitten.
40 „	140—180	250	
45 „	130—150	250	
50 „	140—160	250	
55 „	120—140	240	Die in die Carotis eingeführte und verstopfte Canüle hindert die weitere Beobachtung. Der Versuch wird abgebrochen.

Epikrise: Im Laufe von $1^3/_4$ Stunden wurde der Katze 0,28 g emuls. Borneols, pro Kilo = 0,112 g Borneol subcutan injicirt. Abgesehen von einer kurzdauernden Steigerung des Blutdruckes nach der Durchschneidung der Vagi, zeigt sonst derselbe auch bei der subcutanen Application des Borneols eine Neigung zum Abfall, — die Pulsfrequenz dagegen blieb vor der Durchschneidung der Vagi beinahe unverändert.

Versuch V.

Katze von 3200 g Gewicht. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung, die Jugularis sin. ist mit einer Injectionscanüle versehen. Tracheotomie. Curare. Künstliche Athmung.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Miuute.	Bemerkungen.
10 h. 55 m.	160—180	240	
56 „	160—180	240	
57 „	240	240	Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung. Es wird jetzt künstliche Respiration wieder eingeleitet.
58 „	160—180	240	
59 „	160—180	240	
11 h. 0 „	160—180	240	
5 „	140—160	240	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
8 „	180—200	240	Einführung von 2,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
9 „	200—220	240	
10 „	180—200	240	
11 „	220—240	240	
12 „	180—200	240	
13 „	240—260	240	Maximum der Blutdrucksteigerung.
14 „	180—200	240	
15 „	150—170	204	
18 „	140—160	204	
20 „	180—200	240	
21 „	220—240	240	
22 „	180—200	240	
25 „	180—200	240	
26 „	140—160	228	
27 „	140—160	228	
33 „	160—180	228	Einführung von 2,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
36 „	160—180	216	
44 „	140—160	216	Das Thier zuckt, — Curare — Einspritzung.
46 „	160—180	216	
50 „	140—160	192	
12 h. 0 „	140—160	216	
5 „	160—180	252	Der rechte Vagus wird durchschnitten.
10 „	140—160	192	
15 „	140—160	192	
20 „	140—160	192	Einführung von 1,5 g emulsionirten Borneols in den Magen.
25 „	140—180	240	Der linke Vagus wird durchschnitten.
30 „	160—180	240	Zuckungen des Thieres, — Curare — Einspritzung.
35 „	160—180	240	

Der Versuch wird hier abgebrochen.

Epikrise: Es wurden also der Katze im Laufe von ca. $1^3/_4$ Stunden 5,5 g emuls. Borneols, pro Kilo = 1,71 g Borneol in den Magen eingeführt. Aus der tabellarischen Darstellung des Versuches ist eine ziemlich bedeutende Steigerung des Blutdruckes nach der ersten Injection (2,0 g) wahrzunehmen, während in den bisherigen Versuchen fast stets ein Abfall zu constatiren war. Es fällt aber auch andererseits der Unterschied zwischen den ersten Injectionsdosen auf, welche in diesem Versuche als die grösste zu bezeichnen ist. Nach der 2. Injection macht sich schon ein Sinken des Blutdruckes bemerkbar mit gleichzeitiger Abnahme der Pulsfrequenz, welche bis dahin unverändert blieb. Die in den letzten Versuchsreihen wahrzuneh-

menden Blutdrucksteigerungen sind auf die Durchschneidung der Vagi und die Zuckungen des Thieres zu beziehen.

Versuch VI.

Hund von 10680 g Gewicht. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung, die freigelegte linke Vena jug. ist mit einer Injectionscanüle versehen. Durchschneidung des rechten Sympathicus und Vagus.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.	140—160	180	Die rechte Pupille ist viel enger als die linke.
36 „	140—160	180	
38 „	140—160	180	
40 „	140—160	180	
41 „	140—160	180	Allmälige Einspritzung in die Vena jug. von 2,5 g Chloralhydrat.
42 „	140—160	180	
44 „	140—160	180	
45 „	140—160	180	
48 „	120—140	180	
50 „	120—140	192	
54 „	120—140	198	
56 „	120—140	198	
12 h. — „	120—140	203	
2 „	120—140	210	
4 „	120—140	204	
6 „	120—140	204	
8 „	120—140	204	
10 „	120—140	204	
14 „	110—140	216	
25 „	120—140	180	Einführung von 2,0 g emulsionirten Borneols in den Magen.
30 „	120—160	180	
35 „	120—160	180	
40 „	120—140	180	
45 „	120—140	180	
50 „	120—160	180	
55 „	120—150	204	
57 „	120—160	204	
1 h. — „	120—160	204	
5 „	120—150	216	
15 „	140—160	216	Einführung von 1,0 emuls. Borneols in den Magen.
18 „	140—160	216	
20 „	140—160	216	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
1 h. 24 m.	140—160	216	
26 „	140—160	216	
30 „	140—160	216	Durchschneidung des linken Vagus.
40 „	160—180	240	
44 „	150—160	210	
46 „	140—150	210	
50 „	150—170	210	
2 h. 30 „	140—160	228	
35 „	140—160	228	
40 „	140—160	228	Die rechte Pupille ist bedeutend
45 „	140—160	228	enger als die linke.

Der Versuch wird hier abgebrochen.

Epikrise: Es wurde allmälig, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, Chloralhydrat in die Jugularis injicirt bis der Blutdruck constant wurde und sodann mit der Einführung von Borneol in den Magen begonnen. Der Hund bekam im Laufe von etwa $2^1/_4$ Stunden 3,0 g emuls. Borneols, pro Kilo = 0,28 g Borneol. Es stellte sich darauf, besonders nach der 2. Injection eine, wenn nicht sehr grosse, so doch fortschreitende Steigerung des Blutdruckes mit gleichzeitiger Zunahme der Pulsfrequenz ein. Der durchschnittene rechte Sympathicus bewirkte, wie es vorauszusetzen war, eine Verengerung der gleichseitigen Pupille, die nach Einverleibung von Borneol noch kleiner wurde.

d. Durchströmungsversuch an einem überlebenden Organe.

Dieser Vursuch wurde an einer Niere eines eben entbluteten sehr grossen Hundes vorgenommen. Die Niere wurde mit den nöthigen Cautelen behandelt und der Durchströmungsversuch in der von Prof. Kobert[1]) und Thomson[2]) beschriebenen Weise ausgeführt. T = Zeit ; Q = Quantität des in einer Minute durchfliessenden Blutes.

1) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 22, 1886, p. 77.
2) Thomson, Diss., Dorpat, 1886.

T.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 0 m.	18 ccm.	Druck.
1	14	
2	14	Normales Blut.
3	20	
4	24	
5	20	
6	12	
7	10	
8	8	0,08 g Borneol auf 200 ccm. Blut =
9	6	1 : 2500.
10	10	
11	34	
12	38	Normales Blut.
13	8	
14	8	
15	4	
16	15	0,08 g Borneol auf 200 ccm. Blut = 1 : 2500.
17	25	Normales Blut.
18	8	
19	7	
20	18	0,01 g Borneol auf 200 ccm. Blut = 1 : 20,000.
21	15	Normales Blut.
22	8	
23	4	
24	8	0,01 g Borneol auf 200 ccm. Blut
25	8	= 1 : 20,000.
26	10	
27	6	Normales Blut.
28	6	
29	8	
30	10	0,01 g Borneol auf 200 ccm. Blut
31	18	= 1 : 20,000.
32	24	
33	16	Normales Blut.
34	8	
35	6	
36	4	
37	4	Der Versuch wird unterbrochen.

Aus der tabellarischen Darstellung dieses Versuches ergiebt sich, dass nach einem Zusatz von verhältnissmässig geringen Mengen Borneols zum Blute eine Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit entstand, was für eine Erweiterung des Strom-

bettes der Gefässe spricht. Ein Zusatz von 0,08 g Borneol pro Mille Blut bewirkte, wie es der Versuch zeigt, eine vierfache Ausflussmenge. Es muss hier bemerkt werden, dass das Borneol in öliger Lösung zum Blute hinzugesetzt wurde, welche Lösung leider nicht ganz rein war; dieser Umstand spricht aber noch mehr zu Gunsten der erweiternden Wirkung des Borneols auf die Gefässe, denn die nicht ganz reine Borneollösung würde eher im Stande sein, die Capillaren zu verstopfen und somit die Ausflussmenge zu vermindern.

Ergebniss. Eine Betrachtung der oben beschriebenen Versuche ergiebt uns eine Abnahme des Blutdrucks in 3 von diesen und zwar in den Versuchen II, III und IV, während dagegen die Versuche I, V und VI eine Steigerung des Blutdrucks aufweisen. Es ist diese Erscheinung um so auffallender, als in den Versuchen II und IV die Thiere nicht curaresirt wurden und deswegen Zuckungen derselben zu erwarten waren, die eine Erhöhung des Blutdrucks hätten zur Folge haben müssen, und trotzdem ist eine Abnahme zu constatiren. Dagegen war in den Versuchen I und V, wo die Curaresirung vorgenommen wurde und somit eine Ausschliessung jeglicher kramphaften Zustände der Versuchsthiere bewirkt wurde, eine Zunahme des Blutdrucks doch zu beobachten und zwar eine so bedeutende, dass sie sogar die durch Unterbrechung der künstlichen Respiration erzeugte Blutdrucksteigerung übertraf, wie das aus der Tabelle des Versuches V leicht zu ersehen ist.

Es fragt sich nun, wodurch ist dieses verschiedene Verhalten des Blutdrucks in beiden Versuchsreihen zu erklären?

Eine Blutdruckabnahme kann durch drei Momente erzeugt werden. Es kann vor allem das vasomotorische Centrum gelähmt sein (centrale Ursache), es können weiter die Gefässe selbst gelähmt sein (locale Ursache) und schliesslich kann die Herzthätigkeit durch das betreffende Gift paralysirt sein.

Welche von diesen Ursachen liegt der durch das Borneol bedingten Abnahme des Blutdrucks in den oben angezeigten 3 Versuchen zu Grunde?

Eine centrale Ursache, d. h. eine Lähmung des vasomotorischen Centrums kann hier nicht vor liegen, denn schon sehr geringe Dosen Borneols — 0,5 g pro Kilo Thier gerechnet — (siehe Versuch I, Lit. A.) üben eine bedeutende Reizung auf das Centralnervensystem aus, folglich auch auf die Med. obl. und das vasomotorische Centrum. Als Illustration zu dieser Thatsache kann auch der Blutdruckversuch VI angeführt werden. Es wurde der Katze nämlich zu Beginn des Versuches der rechte Sympathicus durchschnitten, was eine Verengerung der Pupille durch die compensatorische Wirkung des Oculomotorius zur Folge hatte; als aber der Katze später Borneol einverleibt wurde, stellte sich eine viel bedeutendere Verengerung derselben Pupille ein, was entschieden auf die durch das Borneol hervorgerufene Reizung des Grosshirns resp. des Oculomotorius zu beziehen ist.

Es musste weiter untersucht werden, ob nicht die erlahmende Thätigkeit des Herzens die Ursache der Blutdruckabnahme sei.

Zu diesem Zwecke wurde der Versuch VI an einem tief chloralisirten Hunde ausgeführt. Das Chloralhydrat lähmt das vasomotorische Centrum und nun muss der Blutdruck bloss durch die Thätigkeit des Herzens unterhalten werden. Würde das Borneol, was wir zu erfahren streben, das Warmblüterherz lähmen, so müsste jetzt der Blutdruck, durch keine Kraft unterstützt, sofort bis auf 0 mm. Hg. herabsinken.

Es stellte sich aber in unserem Versuche heraus, dass nicht nur eine Abnahme des Blutdrucks nicht vorhanden war, sondern im Gegentheil — es bewirkte das einverleibte Borneol eine Blutdrucksteigerung. Diese letztere kann in Anbetracht der ausgeschalteten Function des vasomot. Centrums nur einer directen Reizung des Borneols auf das Herz des Versuchsthieres zugeschrieben werden.

Nachdem wir 2 vorausgesetzte Möglichkeiten der Blutdruckabnahme in den Versuchen II, III und IV ausgeschlossen haben, sind wir gezwungen die dritte, d. h. die durch das Borneol hervorgerufene Lähmung der Gefässe als Ursache der Blutdruckabnahme anzunehmen. Nicht nur die Ausschliessung der 2 an-

deren Ursachen berechtigt uns zu dieser Annahme, vielmehr findet dieselbe ihre feste Stütze in dem unter Lit. C. beschriebenen Durchströmungsversuche. Derselbe zeigte, dass schon sehr geringe Mengen Borneols im Stande sind, eine Lähmung der Gefässe hervorzurufen, welche sich in einer vergrösserten Ausflussmenge des Blutes äusserte [1]).

Wir haben bis jetzt das Verhalten des Blutdrucks dem Borneol gegenüber in der ersten Reihe unserer Versuche betrachtet.

Auf Grund unserer bisherigen Auseinandersetzungen sind wir berechtigt zu sagen, dass eine Steigerung des Blutdrucks in der 2. Reihe der Versuche, d. h. in I, V und VI deswegen entstanden ist, weil die reizende Wirkung des Borneols auf die Med. obl. resp. das vasomot. Centrum und auf das Herz die lähmende Wirkung desselben auf die Gefässe übertraf, während in den Versuchen II, III und IV das umgekehrte Verhältniss waltete.

Betrachten wir nun die, bis jetzt ausser Acht gelassenen, in beiden Versuchsreihen angewandten Borneolmengen, so glauben wir auf Grund dieser, die von uns oben aufgestellte Frage über das verschiedene Verhalten des Blutdruckes in unseren Versuchen gelöst zu haben.

In den Versuchen II, III und IV wurde eine Abnahme des Blutdrucks schon bei Dosen von 0,33—0,16 und 0,11 g Borneol pro Kilo Thier gerechnet, erreicht. Diese Borneolmengen waren zu gering, um eine bedeutende Reizung der Med. obl. und des Herzens hervorzurufen, wohl aber vermochten sie, eine Paralyse der Gefässe zu erzeugen, welche also in diesen Fällen die Oberhand nahm und den Blutdruck erniedrigte. Dagegen waren in den Versuchen I, V und VI die ersten wirkenden Borneolmengen pro Kilo Thier gerechnet folgende: 0,625—0,28 und 0,34 g. Diese Mengen Borneols riefen augenscheinlich eine derartige Reizung des vasomot. Centrums und

1) Es werden wahrscheinlich die Endigungen der vasomotorischen Nerven gelähmt, denn das Borneol, gleich dem Campher, wirkt mit Vorliebe auf nervöse Elemente ein.

des Herzens hervor, welche die durch das Borneol zugleich bewirkte Paralyse der Gefässe nicht hat zur Geltung kommen lassen. Wir sind also berechtigt zu sagen: geringe Mengen Borneols bewirken eine Abnahme des Blutdrucks, grössere dagegen erzeugen eine Steigerung desselben.

Ich möchte hier darauf hinweisen, dass die Angaben Wiedemann's und anderer Forscher bezüglich des Camphers und Stockman's bezüglich des Borneols, Hunde seien diesen Substanzen gegenüber viel weniger empfindlich als Katzen, auch hier eine Bestätigung fanden, indem die Steigerung des Blutdrucks in den Versuchen I und VI (Hund) weniger als im Versuch V (Katze) ausgesprochen war.

IV.

Borneolessigsäureester.

Eigene Versuche.

A. Wirkung des Borneolessigsäureesters auf das Nervensystem.

a. Kaltblüter.

Versuch I. Einem 3 g schweren Frosche wird um 9 h. 45 m. 0,07 Beest. subc. injicirt [1]).

1 h. — m. Keine Wirkung.

Am 2. Tage 11 h. — m. Die Bewegungen des Frosches sind erschwert.

Am 3. Tage 10 h. — m. Status idem.

Am 4. Tage 9 h. 30 m. Der Frosch bewegt sich mit grosser Schwierigkeit, auf den Rücken gelegt, verharrt er lange in dieser Lage. Die Empfindlichkeit gegen mechanische und chemische Reize ist herabgesetzt, nicht aber gegen electrische.

Am 5. und 6. Tage Status idem.

Am 7. Tage 10 h. 15 m. Der Frosch ist todt.

Epikrise: 0,07 Beest. bewirkten beim Frosche eine zum Tode führende Parese.

Versuch II. Einem 63 g schweren Frosche wird um 12 h. 20 m. 0,08 g Beest. subc. injicirt.

3 h. 15 m. Der Frosch bewegt sich träge.

Am 2. Tage 9 h. — m. Der Frosch bewegt sich mit

1) In allen folgenden Versuchen wurde Borneolessigsäureester (Beest.) in ol. oliv. gelöst angewandt.

grosser Schwierigkeit, reagirt schwach auf mechanische und chemische Reize.

Am 3. Tage 10 h. 15 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, reagirt nur auf electrische Reize, gegen welche der blossgelegte N. ischiadicus sich als unempfindlich erweist.

Am 4. Tage 11 h. 20. m. Der Frosch ist todt.

Epikrise: 0,08 g Beest. verursachten eine curareartige Lähmung des Froches, die am 4. Tage nach der Injection zum Tode desselben führte.

Versuch III. Einem 65 g schweren Frosche wird um 12 h. 35 m. 0,1 g Beest. subc. injicirt.

4 h. — m. Der Frosch bewegt sich sehr träge. Am 2. Tage 9 h. 60 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, reagirt gegen mechanische und chemische Reize sehr schwach, sehr lebhaft dagegen gegen electrische. Der blossgelegte N. ischiadicus reagirt nur bei der ersten Application des electrischen Stromes gegen den er sich bald als unempfindlich erweist.

Am 3. Tage 6 h. 30 m. Der Frosch ist todt.

Epikrise: 0,1 g Beest. erzeugten eine curareartige Lähmung des Frosches, die mit dem Tode desselben endete.

Ergebniss. Die Erscheinungen der Wirkung des essigsauren Esters des Borneols auf Frösche sind mit denen des letzteren vollkommen identisch. Eine absolut schwächere Wirkung des Beest. macht sich allerdings geltend, indem alle von mir an Fröschen angewandten Dosen von 0,005 – 0,06 g incl. sich als wirkungslos herausstellten, während schon 0,005 g Borneol einen Frosch paretisch und 0,02 g sogar paralytisch macht und darauf ihn ausnahmslos zum Tode führt.

b. Warmblüter.

Versuch I. Einer Katze von 2,500 g Körpergewicht wird um 4 h. 35 m. 1,5 Beest. in öliger Lösung in den Magen gebracht.

6 h. 40. Die Katze ist unruhig, schreit, geht taumelnd.

Am 2. Tage 12 h. — m. Die Katze ist deprimirt, geht unsicher, taumelnd, wackelt auch beim Sitzen, einzelne Zuckungen durchfahren den ganzen Körper, wobei der Kopf besonders in Mitleidenschaft gezogen wird.

Am 3. Tage 10 h. 15 m. Die Katze hat sich vollkommen erholt.

Epikrise: 0,6 Beest. pro Kilo bewirkten eine Aufregung mit nachträglicher Depression des Thieres, die nur vorübergehenden Charakters waren und zur Erholung desselben führten.

Versuch II. Einer Katze von 2350 g Körpergewicht wird um 4 h. 30 m. 2,0 g Beest. in ölig. Lösung in den Magen eingeführt.

7 h. 30 m. Die Katze ist aufgeregt, schreit, wackelt beim Gehen und fällt zuweilen um.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist sehr aufgeregt, rast wild umher, wobei sie ab und zu niederfällt. Einzelne Zuckungen durchfahren den Körper.

11 h. 25 m. Der Katze wird eine zweite Gabe von 3,0 g Beest. in den Magen gebracht.

12 h. — m. Die Katze ist mitgenommen, geht unsicher und schwankt auch beim Sitzen. Klonische Zuckungen durchfahren den Körper, wobei mehr der Kopf von denselben befallen wird.

1 h. — m. Die Katze liegt, ohne sich aufrichten zu können, sonst status idem.

6 h. 30 m. Die Katze liegt besinnungslos; die fast unaufhörlichen klonischen Zuckungen des Körpers werden von Zeit zu Zeit von epileptiformen Anfällen unterbrochen. Die Reflexerregbarkeit ist gesteigert.

In der Nacht vom 2. auf den 3. nach der Vergiftung starb die Katze.

Section: Dieselbe fiel vollständig negativ aus.

Epikrise: Diese Beobachtung kann in 2 Phasen getheilt werden: zur ersten gehören die Erscheinungen, welche nach der

Darreichung von 2,0 g Beest. entstanden; zur zweiten die Symptome, welche nach der Application von 3,0 g Beest. wahrgenommen wurde. Nach Eingabe von 0,85 g Beest. pro Kilo entstanden in der ersten Phase heftige Aufregung, klonische Zuckungen und unsicherer, schwankender Gang des Thieres; im Vordergrunde des Vergiftungsbildes der zweiten Phase nach hinzugefügten 1,27 g Beest. pro Kilo standen Depression, klonische von epileptiformen Anfällen unterbrochene Zuckungen, gesteigerte Reflexerregbarkeit und schliesslich Coma, welches mit dem Tode des Thieres endete.

Versuch III. Einer Katze von 1900 g Körpergewicht wird um 4 h. 50 m. 2,0 g Beest. in den Magen eingeführt.

7 h. 25 m. Die Katze ist deprimirt, schwankt beim Gehen, klonische Zuckungen durchfahren den Körper.

Am 2. Tage. 9 h. — m. Die Katze wird todt gefunden. Die vorgenommene Section ergab einen negativen Befund.

Epikrise: 1,05 Beest. pro Kilo verursachten die anfänglichen Symptome des gewöhnlichen Vergiftungsbildes, unter denen das Thier binnen kurzer Zeit zu Grunde ging.

Versuch IV. Einer Katze von 3200 g Körpergewicht wird um 12 h. 42 m. 3,5 g Beest. in den Magen gebracht.

11 h. 35 m. Die Katze ist deprimirt, sitzt fortwährend und bewegt sich ungern.

4 h. 50 m. Die Katze wackelt beim Sitzen, noch mehr beim Gehen.

Am 2. Tage. 9 h. 15 m. Der Gang der Katze ist höchst unsicher, beim selben gerathen die gespreizten Hinterpfoten in klonische Zuckungen. Sensibilität nicht alterirt, Reflexerregbarkeit gesteigert.

1 h. 20 m. Status idem.

Am 3. Tage. 10 h. — Die Katze sitzt und zittert fortwährend, zum Gehen kann sie nur gezwungen werden, wobei klonische Zuckungen der Hinterbeine wahrgenommen werden. Herzthätigkeit und Respiration noch ziemlich gut.

Am 4. Tage. 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise: Nach dargereichten 1,09 Beest. pro Kilo wurden während 48 Stunden nur Depression, unsicherer Gang, klonische Zuckungen und gesteigerte Reflexerregbarkeit beobachtet, worauf der Tod des Thieres eintrat.

Versuch V. Einem sehr grossen Hunde von 10700 g Körpergewicht wird von 11 h. 30 m. Beest. in den Magen eingeführt.

1 h. 20 m. Der Hund ist munter wie vor der Application.

Am 2. Tage. 9 h. — m. Der Hund ist vollständig gesund.

4 h. 5 m. Demselben Hunde werden noch 15 g Beest. gegeben.

5 h. 50 m. Keine Symptome einer Vergiftung wahrzunehmen.

Am 3. Tage. 10 h. — m. Der Hund gesund wie vor.

Epikrise: 2,33 Beest. per Kilo wurden vom Hunde symptomlos vertragen.

Versuch VI. Einer Katze von 2000 g Körpergewicht wird um 10 h. 45 m., wird in der Chloroform-Aether Narcose, das Rükenmark in der Gegend des ersten Brustwirbels durchschnitten.

11 h. — m. Die Katze vertrug die Operation sehr gut und liegt ruhig, die Reflexerregbarkeit des Hinterthieres ist grösser als die des Vorderthieres.

12 h. 15 m. Der Katze wird 3,0 Beest. in den Magen gebracht.

2 h. — m. Die Reflexerregbarkeit des Hinterthiers ist sehr gross und überwiegt bedeutend die des Vorderthiers; das letztere wird ab und zu von klonischen Zuckungen befallen.

3 h. 45 m. Der Katze wird noch 2,0 g Beest. dargereicht.

4 h. 20 m. Das Berühren irgend einer Stelle, auch am Vorderthiere, ruft eine Bewegung des Schwanzes hervor.

5 h. 30 m. Heftige klonische Zuckungen des Vorderthieres, die von echten epileptiformen Anfällen unterbrochen werden, während welcher der Kopf weit nach hinten zurückgebeugt wird und die Hinterpfoten Geh- resp. Laufbewegungen machen., Das Hinterthier liegt wie vor bewegungslos.

8 h. — m. Ausser den früheren Symptomen am Vorderthiere sind auch einzelne klonische Zuckungen der Hinterpfoten wahrnehmbar.

10 h. — m. Alle Symptome am Vorderthiere haben an Intensität zugenommen, auch die Zuckungen der Hinterpfoten sind relativ stärker.

Am 2. Tage. 8 h. — m. Das Thier liegt bewusst- und bewegungslos, die Herzthätigkeit ist kaum wahrnehmbar, die Respiration langsam und anschwellend (ähnlich dem Cheyne-Stockes's Athmen).

9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe bestätigte die vollständige Durchschneidung des Rückenmarks. Pathologische Veränderungen der inneren Organe waren nicht vorhanden. Im Darmcanal wurden viele lebende Spulwürmer gefunden Auch bei den früheren vorgenommenen Sectionen der nach Borneol und Beest. gestorbenen Thiere wurden häufig lebende Würmer beobachtet.

Epikrise: Um die Wirkung des Beest. auf das Rückenmark studiren zu können, wurde das letztere durchschnitten und somit in seinen Functionen vom Einflusse des Grosshirnes unabhängig gemacht. Unmittelbar nach der auf diese Weise stattgefundenen Unterbrechung der grossen nervösen Leitungsbahn stellte sich im Hinterthiere eine grössere Reflexerregbarkeit als im Vorderthiere ein. Nach der jetzt erfolgten Application von 2,5 Beest. pro Kilo nahm die Reflexerregbarkeit des Hinterthieres auch an absoluter Stärke zu und übertraf die des Vorderthieres bei Weitem. Dagegen wurde das letztere bald vom üblichen Symptome der Vergiftung, den klonischen Zuckungen beherrscht, während das Hinterthier bewegungslos lag. Dieses Unbetheiligtsein des Hinterthieres am Vergiftungsbilde dauerte

ziemlich lange an, aber schon 8 Stunden nach der Darreichung des Giftes wurden Zuckungen auch an den Hinterpfoten wahrgenommen. Kurz darauf zeigten schon beide, d. h. das Vorder- und Hinterthier das charakteristische Bild der Beest.-Vergiftung: Zuckungen der Hinterpfoten, Gehbewegungen der Vorderpfoten und heftige epileptiforme Krämpfe des Kopfes. Im comatösen Zustande ging schliesslich das Thier, 21 Stunden nach der Einverleibung des Beest., zu Grunde.

Ergebniss. Man könnte schon a priori sagen, dass der essigsaure Ester des Borneols, welcher im thierischen Organismus höchst wahrscheinlich in Essigsäure und Borneol zersetzt wird, gleich dem letzteren auch wirken müsse, wobei die Wirkung der abgespaltenen Essigsäure als eine minime betrachtet werden kann. Diese theoretische Voraussetzung fand auch in den angestellten Versuchen eine vollständige Bestätigung. Es würde also nur eine Wiederholung des schon beim „Borneol" genau beschriebenen Vergiftungsbildes sein, wollte ich die mit dem Borneolessigsäureester gemachten Beobachtungen hier eine Revue passiren lassen; ich werde vielmehr diejenigen Erscheinungen hervorheben, welche in den Borneolversuchen entweder keine Erwähnung fanden oder aus manchen Gründen nicht besprochen werden konnten.

So wurde im Theil III, dem Versuch V, welcher zur Entscheidung der Frage über die Wirkung des Borneols auf das isolirte Rückenmark gemacht wurde, wenig Aufmerksamkeit geschenkt, da sein Resultat kein vollständig befriedigendes war; es wurde allerdings eine gesteigerte Reflexerregbarkeit des Hinterthieres beobachtet, dieselbe war aber schon vor der Einverleibung des Borneols unmittelbar nach der Durchschneidung des Rückenmarks, wenn auch geringer ausgesprochen, vorhanden. Andererseits möge vielleicht der jähe Tod des Thieres die Ursache gewesen sein, dass die erwünschte Borneolwirkung dort nicht zur Geltung kam. Dass Borneol aber reizend auch auf das isolirte Rückenmark wirkt, hat der mit dem Beest. angestellte Versuch VI zur Genüge bewiesen, denn nicht nur hat die

Reflexerregbarkeit des Hinterthieres nach der Application des Giftes bedeutend an Intensität zugenommen, sondern auch ausgesprochene klonische Zuckungen waren zuletzt am selben wahrzunehmen. Dass diese Reizung des Rückenmarks keine von der Med. obl. resp. der Gehirne fortgeleitete sein konnte, bewies die Section, welche eine Vollständigkeit der Rückenmarksdurchschneidung ergeben und somit die totale Isolirung desselben klargelegt hat. Dieser gelungene Versuch berechtigt uns zum Schlusse, es werden durch das Borneol resp. seinen essigsauren Ester nicht allein die Med. obl. und das Gehirn gereizt, sondern auch das Rückenmark, od. mit anderen Worten: das Borneol wirkt reizend auf das gesammte Centralnervensystem.

Das schon oben erwähnte Verhalten der Hunde dem Borneol gegenüber erwies sich auch beim Ester, indem ein Hund 2,33 g pro Kilo Beest. symptomlos vertragen hat, während Katzen schon nach 1,05 g pro Kilo starben.

Eine Thatsache möge noch hier eine Erwähnung finden. Bei allen sowohl nach Borneol wie auch seinem essigsauren Ester verstorbenen und secirten Thieren wurden im Darmcanal lebende Würmer gefunden, welcher Umstand in Anbetracht der Grösse der gereichten Dosen gegen die antiparasitäre Eigenschaft dieser Substanzen zu sprechen im Stande ist.

B. Wirkung des essigsauren Esters des Borneols auf die Kreislaufsorgane.

a. Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 30 m.	52	2,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen
35 „	52	2,0	Blutmischung gefüllt.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 40 m.	52	2,0	
45 „	52	2,5	Zusatz von 0,015 Beest.
48 „	51	2,5	
50 „	52	2,5	
53 „	52	2,5	Energische Herzcontractionen.
55 „	52	2,5	
6 h. — „	52	2,5	Zusatz von 0,015 Beest.
3 „	52	2,5	
5 „	52	2,5	
8 „	52	2,5	
12 „	52	2,5	Zusatz von 0,03 Beest.
20 „	55	3,0	Häufige, aber schwache Herzcontractionen.
25 „	56	3,0	
28 „	56	3,0	
30 „	57	3,0	
33 „	58	3,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Dieser Versuch zeigte nach den 2 ersten Zusätzen eine nicht sehr bedeutende Zunahme der Energie der einzelnen Herzcontractionen, deren Zahl nach dem 3. Zusatze einen auf Kosten ihrer Intensität entstandenen Zuwachs erfuhr. Die Menge des durch das Herz in einer Minute durchströmenden Blutes nahm sehr langsam, aber doch progressiv zu.

Versuch II.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 40 „	50	1,5	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
43 „	50	1,5	
46 „	51	1,5	
48 „	51	1,5	
55 „	51	1,5	Zusatz von 0,02 Beest.
58 „	51	1,5	
6 h. — „	50	1,5	Ziemlich kräftige Herzschläge.
2 „	51	1,5	
4 „	51	1,5	
8 „	51	1,5	
12 „	51	1,5	
15 „	51	1,5	
17 „	51	1,5	
25 „	51	1,5	Zusatz von 0,01 Beest.
33 „	51	2,0	
40 „	51	2,0	
45 „	50	2,0	Kräftige Herzschläge.
48 „	51	1,5	
55 „	51	2,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
7 h. — „	51	2,0	
2 „	51	2,0	
4 „	51	2,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Wenn auch die Zahl der Herzschläge in diesem Versuche vollständig unveränderlich blieb, so haben doch dieselben an Stärke allmählich zugenommen und auf diese Weise eine wenn auch sehr geringe Zunahme der durch das Herz durchströmenden Menge des vergifteten Blutes bewirkt.

Versuch III.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 15 m.	35	1,5	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
18 „	35	1,5	
21 „	35	1,0	
24 „	36	1,0	
30 „	39	4,0	Zusatz von 0,06 Beest.
35 „	46	3,0	
40 „	44	3,0	Beginnende Erlahmung der Herzthätigkeit
45 „	42	3,0	
50 „	40	2,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Die grosse Menge des hinzugesetzten Beest. regte augenscheinlich den Herzmuskel zu einer übermässigen Thätigkeit an, welche daher alsbald zu erlahmen begann.

Ergebniss. Schon oben machte sich die verhältnissmässig schwächere Wirkung des essigsauren Esters des Borneols auf das Nervensystem der Frösche bemerkbar und auch hier steht der Ester bezüglich seiner Wirkung auf das Froschherz dem Borneol selbst nach. Und wenn auch die Energie der einzelnen Herzcontractionen zunimmt, so finden wir doch die Zahl der Pulsschläge in der Minute nach Zusatz von Beest. fast unverändert und auch die Menge des in einer Minute durch das Herz durchströmenden vergifteten Blutes sehr wenig vergrössert. Im Grossen und Ganzen stimmt doch seine Wirkung mit der des Borneols vollkommen überein, wie es auch aus den letzten Williams'schen Versuchen mit dem Borneol (Vers. III) und seinem Ester (Vers. III) leicht zu ersehen ist.

b. Blutdruckversuche.

Versuch I.

Es wird eine Katze von 2900 g Körpergew. aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
10 h. 46 m.	140—160	192	
48 „	140—160	192	
50 „	140—160	192	
52 „	140—160	192	
55 „	140—150	192	Einführung von 1,0 g Beest. in
57 „	130—140	192	den Magen.
11 h. — „	130—140	192	
5 „	130—140	192	
10 „	120—140	192	
15 „	120—140	192	
20 „	120—140	192	
25 „	120—140	192	
35 „	120—140	192	Einführung von 2,0 g Beest. in
40 „	100—120	192	den Magen.
45 „	100—120	192	
50 „	100—120	192	
55 „	100—120	192	
12 h. — „	100—120	192	
5 „	100—120	192	
10 „	100—120	192	
15 „	100—120	192	
20 „	100—120	192	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Die erste Application von 1,0 g Beest., pro Kilo = 0,34 g bewirkte einen Abfall des Blutdruckes von 140 bis auf 120 mm. Hg.; auch die folgenden in den Magen eingeführten 2,0 g vermochten nicht den Blutdruck in die Höhe zu bringen und derselbe fiel weiter bis auf 100 mm. Hg. herab.

Versuch II.

Eine Katze von 3000 g Körpergew. wird aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht,

links die Vena jug. blossgelegt und mit einer Injectionscanüle versehen. Das Thier wird tracheotomirt, curaresirt und darauf wird die künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 15 m.	120—130	192	
17 „	120—130	192	
20 „	130—140	192	
24 „	130—140	192	
26 „	130—140	192	
30 „	130—140	192	
34 „	140—150	204	Einführung von 2,5 g Beest. in
12 h. 36 „	140—150	204	den Magen.
40 „	140—160	204	
45 „	160—170	240	Der rechte Vagus wird durch-
48 „	140—160	240	schnitten.
52 „	140—150	240	
57 „	140—150	240	
1 h. — „	150—160	240	
2 „	160—180	240	Der linke Vagus wird durch-
5 „	140—160	240	schnitten.
8 „	140—150	240	
12 „	140—150	240	
15 „	140—150	240	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Die einmalige Darreichung von 2,5 g Beest., pro Kilo = 0,83 g rief eine mässige Steigerung des Blutdruckes hervor, während die Pulsfrequenz wie im vorigen Versuche fast unverändert blieb.

Versuch III.

Eine Katze von 3600 g Körpergewicht. Es wird ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuche verfahren.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
5 h. 30 m.	120—140	192	
32 „	140—150	192	
34 „	140—150	192	
36 „	140—150	192	
38 „	140—150	192	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
5 h. 40 „	140—150	192	Einführung von 3,0 g Beest. in den Magen.
42 „	140—160	204	
45 „	140—160	204	
47 „	140—160	204	
50 „	140—160	204	
53 „	140—160	204	
55 „	140—160	204	Curareinjection.
58 „	140—150	180	
6 h. — „	140—150	180	
2 „	140—160	192	
4 „	160—170	204	
6 „	160—170	204	
8 „	160—180	204	Curareinjection.
10 „	120—140	168	
12 „	120—140	168	
15 „	140—160	192	
18 „	140—160	192	
20 „	140—160	192	
25 „	140—160	192	
28 „	140—160	192	
30 „	120—140	168	Curareinjection.
33 „	120—140	168	
38 „	140—160	192	
40 „	140—160	192	
45 „	160—180	204	
50 „	140—160	192	
55 „	140—160	192	
7 h. — „	160—180	192	
5 „	140—160	192	
10 „	140—160	192	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Die in diesem Versuche angewandte Quantität von 3,0 g Beest., welche pro Kilo berechnet dieselbe Dosis wie im vorigen Versuche 0,83 g ausmacht, brachte nahezu eine identische Steigerung des Blutdruckes zu Stande.

Ergebniss: Die schon oben ausgesprochene Meinung, der essigsaure Ester wirke ebenso wie das Borneol selbst, findet in den 3 beschriebenen Blutdruckversuchen eine weitere beweiskräftige Unterstützung. Auch hier tritt die Thatsache deutlich hervor, dass geringere Dosen Beest. eine Abnahme des Blutdruckes, grössere dagegen eine Steigerung desselben bewirken,

wovon uns ein Blick auf die tabellarische Darstellung zur Genüge überzeugt. So wurde im Versuche I anfangs 1,0 g Beest. der Katze einverleibt, pro Kilo = 0,34 g, während in den Versuchen II und III die Application 2,5 und 3,0 g betrug, pro Kilo = 0,83 g. Die im Versuch I erfolgte 2. Darreichung von 2,0 g Beest. war augenscheinlich nicht im Stande die auf Grund der hervorgerufenen Lähmung der Gefässe entstandene Blutdruckabnahme wieder auszugleichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche mit dem Borneol und seinem essigsauren Ester.

Nachdem ich oben die Resultate meiner eigenen Experimente mit Borneol und seinem essigsauren Ester mitgetheilt und sie mit Erläuterungen versehen habe, erscheint mir das Gesammtresultat derselben und ihr Verhältniss zu der über die Wirkung des Borneols vorhandenen Literatur anzugeben, als in hohem Grade erwünscht. Es fragt sich also, inwiefern meine Beobachtungen mit denen von Pellacani und Stockman (der einzigen Autoren in dieser Frage) übereinstimmen resp. sich von diesen unterscheiden? Meine Untersuchungen ergaben Resultate, die sich ganz an die Seite der Stockman'schen stellen können und die fast bis in die Details mit ihnen identisch sind. Die Inconstanz der Stockman'schen Angaben bezüglich der Wirkung des Borneols auf den Blutdruck bei Säugethieren erkläre ich durch die geringe Variirung der von ihm angewandten Borneolmengen. Stockman beobachtete ein Sinken des Blutdruckes, dem zuweilen eine Steigerung vorausging. Auch meine Untersuchungen deuten dahin; ich habe aber an diesem Verhalten dank den von mir mit verschiedenen Borneoldosen zu wiederholten Malen angestellten Blutdruckversuchen, eine bestimmte Regelmässigkeit beobachten könnnen, welche ich oben folgendermassen resumirte: geringe Dosen Borneols bewirken ein Sinken des Blutdruckes, grössere dagegen — eine Steigerung desselben. Ich komme also, übereinstimmend mit Stockman,

auf Grund aller meiner Beobachtungen zum Schlusse: der Borneocampher wirkt auf Kalt- und Warmblüter fast ebenso wie der Laurineencampher, nur sind seine Vergiftungssymtome weniger intensiv als bei diesem ausgesprochen. Es gelang mir ebenfalls die reizende Wirkung des Borneols auf das isolirte Rückenmark der Säugethiere, was Gottlieb in der allerletzten Zeit mit dem Campher erzielte, nachzuweisen. Wir müssen also das Borneol, gleich dem Campher, als Stimulans für das gesammte Centralnervensystem betrachten und die alten Angaben über die lähmende Wirkung des Camphers auf das Rückenmark als dahingestellt sein lassen. Es würde also die Meinung Flückiger's und anderer: der Borneocampher wäre noch vor dem Laurineen-Campher bekannt und auch zu denselben medicinischen Zwecken wie der letztere angewandt, keineswegs im Widerspruch mit den experimentellen Untersuchungen stehen, vielmehr in diesen eine Unterstützung finden. Als vollständig rationell erscheint uns auch somit die Anwendung, welche das Borneol als Stimulans noch heutzutage in China findet und auch die Angabe Schlimmer's verständlich, nach welcher die Eingeborenen in Persien dem Borneol den Vorzug vor dem Laurineen-Campher geben.

Zu ganz entgegengesetzten Resultaten, die weder mit den Stockman'schen, noch mit meinen Untersuchungen übereinstimmen und die auch mit den historischen Angaben im Widerspruche stehen, gelangte Pellacani, welcher dem Borneol eine lähmende Wirkung auf das Nervensystem und das Herz der Kalt- und Warmblüter zuschreibt.

Ich bin geneigt die Ursache der widersprechenden Angaben Pellacani's in der grösseren Giftigkeit des von ihm angewandten künstlichen und somit vielleicht nicht ganz reinen Borneols zu

suchen, — im anderen Falle wären seine Resultate einer ungenügenden Anzahl von Versuchen zuzuschreiben.

Alles oben vom Borneol gesagte betrifft auf Grund der von mir gemachten Beobachtungen auch seinen essigsauren Ester, welcher ja im thierischen Organismus sich in Borneol und Essigsäure zersetzen und somit die Wirkung des Borneols entfalten muss.

V.

Menthol.

1. Chemisches.

Im Oel von Mentha piperita, Pfeffermünzöl, ist neben einem flüssigen Antheile, welcher aus einem Gemische von Terpenen besteht, auch ein krystallisirbarer Antheil, Menthacampher oder Menthol genannt, vorhanden. Gleich dem gemeinen Campher, welcher das Stearopten des Campheröles ist, bildet also das Menthol das Stearopten des ätherischen Pfeffermünzöles. Die Krystalle des Menthols, dessen empirische Zusammensetzung der Formel $C_{10}H_{20}O$ entspricht, scheiden sich bisweilen in der Kälte aus dem Oele, noch leichter aus den höher siedenden Bestandtheilen desselben ab. Diese Krystalle werden durch Abpressen vom anhängenden flüssigen Oele befreit und durch Destillation gereinigt. Der flüssige Antheil des Pfeffermünzöles besteht, wie gesagt, aus einem Gemische von Terpenen der Formel $C_{10}H_{16}$, bei 165 bis 170° C. und bei 173 bis 176° C. siedend und aus einem Terpen $C_{15}H_{24}$ bei 253 bis 260° C. siedend. — Die verschiedenen Sorten des Pfeffermünzöles (deutsches, englisches, amerikanisches, japanisches und chinesisches) enthalten das Menthol gleichfalls in verschiedener Menge. — Die Darstellung desselben geschieht aus dem amerikanischen, vorwiegend aber aus dem chinesischen und japanischen Oele[1]). Letztere beiden stellen fast reines Menthol dar, welchem nur geringere Mengen flüssigen Oeles anhaften, sind dann schon bei gewöhnlicher Temperatur fest und kry-

1) Po-ho ist der chinesische Name für Mentha, das ätherische Oel derselben heisst Po-ho-yu. Der japanische Name für die Pflanze ist Hakuka, für das Oel Hakukayu.

stallinisch. Das amerikanische Pip-Menthol ist nichts anderes als sehr reines Menthol. Die grossen Differenzen in dem Gehalte der verschiedenen Oele an Menthol sind bedingt durch Abstammung von verschiedenen Mentha-Arten; so soll die Mutterpflanze des chinesischen Oeles die Mentha arvensis L. var. glabrata und die des japanischen Oeles die Mentha arvensis L. var. piperascens sein. — Rein dargestellt, bildet das Menthol bis mehrere Centimeter lange, farblose, nadelförmige oder prismatische, dem hexagonalen Systeme angehörende Krystalle von starkem Pfeffermünzölgeruch und gewürzhaft brennendem, nachträglich auffallend kühlendem Geschmack, bei 43° schmelzend, bei 212° siedend, sehr reichlich in Alcohol, Aether, Aceton, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, fetten und ätherischen Oelen löslich. Wasser und wässerige Lösungen nehmen das Menthol nicht auf; es ertheilt ihnen aber, damit geschüttelt, seinen Geruch und Geschmack. Die alcoholische Menthollösung dreht den polarisirten Lichtstrahl nach links. Auf dem Wasserbade muss das Menthol zu einer farblosen, klaren Flüssigkeit schmelzen und allmählich vollständig ohne Rückstand verdunsten. In einer Mischung von 1 ccm. Essigsäure mit 3 Tropfen Schwefelsäure und 1 Tropfen Salpetersäure darf es keine Färbung (Verunreinung mit Thymol) hervorrufen. Seiner chemischen Natur nach ist das Menthol ein secundärer Alcohol, welcher sich mit sauerstoffhaltigen Säuren zu zusammengesetzten Aethern verbindet.

Als Oxydationsproduct des Menthols erhielt Moriya[1]) durch Einwirkung von Chromsäure das Menthon $C_{10}H_{18}O$. Dieser Körper verhält sich zum Menthol, $C_{10}H_{20}O$, genau so wie Campher, $C_{10}H_{16}O$, zu Borneol, $C_{10}H_{18}O$. Ebenso wie die letzteren Körper in einander übergeführt werden können, so vermögen es auch die ersteren und zwar durch dieselben Reagentien. Man kann daher das Menthon als Keton des Menthols auffassen. Die Halogenverbindungen des Phosphors ebenso die Halogenwasserstoffsäuren führen das Menthol in die Verbindungen $C_{10}H_{19}Cl$, $C_{10}H_{19}Br$ und $C_{10}H_{19}J$ über. Mit Phosphorsäureanhydrid

1) Moriya, Journ. Chem. Soc. 40, 77 (1881).

oder Chlorzink destillirt geht das Menthol in linksdrehendes, bei 165 ° C. siedendes Menthen über: $C_{10}H_{18}$. Letztere Verbindung liefert bei der Behandlung mit Brom ein Di- und ein Tetrabromid: $C_{10}H_{18}Br_2$ und $C_{10}H_{18}Br_4$, welche beim Erhitzen Bromwasserstoff und ein Terpen $C_{10}H_{16}$, resp. Cymol: $C_{10}H_{14}$, liefern. Auch auf dem Wege der trockenen Oxydation gelang es, das Menthol in Cymol umzuwandeln, wobei als Oxydationsmittel das wasserfreie Kupfersulfat angewandt wurde. Als Ausdruck dieses Oxydationsprocesses kann die Gleichung.

$$\underset{\text{Menthol.}}{C_{10}H_{20}O} + O_2 = \underset{\text{Cymol.}}{C_{10}H_{14}} + 3\,H_2O \text{ dienen.}$$

Dieses zweifache Umwandlungsvermögen des Menthols in Cymol weist zur Genüge auf die chemische Verwandschaft beider Körper hin, was wir oben auch beim Campher gesehen haben. Das Menthol würde somit als ein hydroxylirtes Hexahydrocymol zu betrachten sein [1]).

2. Therapeutische Anwendung des Menthols.

Während die überall wachsende Pfeffermünze und ihr leicht darstellbares Oel schon seit den ältesten Zeiten als Arzneimittel gebraucht wird, so bezieht sich ursprünglich die medicinische Verwendung des Menthols als solchen auf seine nähere Heimat: China und Japan. Bis ins graue Alterthum geht daselbst der Ruf des Menthols als Analgeticum und wird von den Chinesen und Japanern noch bis heute bei nervösen und rheumatischen Cephalalgien, sowie bei cariösen Zähnen angewandt.

Europäische Reisende berichteten ab und zu von diesem Mittel, — doch wann und wer das Mittel nach unserem Continent gebracht hat, ist unbekannt. Jedenfalls ist es schon

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Jahrg. 21, 1881, p. 457 und Jahrg. XXIV, 1891, p. 3374 (Brühl).

lange her, und muss dasselbe bald nach seinem Bekanntwerden in Vergessenheit gerathen sein. Erst im Jahre 1870 theilte Wright, der die Verwendung des Menthols in China kennen lernte, in einer kurzen Notiz [1]) seine eigenen günstigen Erfolge mit ihm mit. Nach Wright war Delioux de Savignac [2]) einer der ersten, der den Pfefferminzcampher als schmerzstillendes und anästhetisches Mittel bei Neuralgien empfahl. Einige Jahre später wurde das Menthol unter dem Namen Po-ho in kleinen mit chinesischen Characteren versehenen Flaschen verkauft und als Mittel gegen Migräne angepriesen. Ende der siebziger und Anfang der achtziger Jahre war schon das Mittel so populär, dass jede Dame, welche Anspruch auf ein modernes, civilisirtes Nervensystem machte, sich für schweres Geld einen Mentholstift anschaffte.

Dieses Modemittel wurde glücklicher Weise alsbald auch von den Aerzten in Angriff genommen und Macdonald [3]) war der erste, der experimentell und klinisch die antiseptische und analgesirende Wirkung des Menthols feststellte. Er fand, dass wenn Menthol, sei es in Form des Migränestiftes, sei es in alcoholischer Lösung oder in Salben auf die unversehrte Haut gebracht wird, sich alsbald Kältegefühl an der betreffenden Stelle einstellt, welches 10—15 Minuten anhält und einem leichten Brennen Platz macht. Bestehende neuralgische Schmerzen schwinden nach wenigen Minuten, um nach Verlauf von ca. $^1/_4$ Stunde zurückzukehren. Die Wirkung ist am ausgesprochensten bei Neuralgien des Kopfes und Gesichtes; tiefer sitzende Neuralgien werden nicht durch solche Einreibungen beeinflusst, wohl aber gichtische und rheumatische Schmerzen. Diese günstigen Beobachtungen Macdonald's sind vielfach bestätigt worden.

1) Wright, Oil of peppermint as a local anaesthetic. Lancet. 1870. 19 Nov. S. 726. Cit. n. Langgaard.

2) L'essence de Menthe et ses propriétés antalgiques. Gaz. méd. de Paris. Cit. na. Pellacani.

3) Macdonald, On a new antiseptic and antineuralgic agent. Edinburgh. med. Journ. 1880. S. 121. Cit. n. Langgaard.

Steward [1]) sah sehr gute Resultate bei der äusserlichen Application von Menthol bei Trigeminus-Neuralgien.

A. Rosenberg [2]) wandte mit gutem Erfolge bei Reflexneurosen, welche von der Nase ausgelöst werden, kleine Glycerin-Gelatinestäbchen an, welche 0,01 Menthol enthielten. Derselbe Autor empfahl gleichfalls in manchen Fällen behufs Erzielung localer Anästhesie in Nase und Pharynx das Menthol statt Cocaïn zu gebrauchen.

Diese Empfehlung fand allerdings wenig Anklang, da die local anästhesirende Wirkung des Menthols sich schwächer, als die analgesirende erwies.

Conomann [3]) preist eben die letztere Wirkung des Menthols und behauptet, dass eine mehrmalige Einreibung der erkrankten Stellen mit einer alcoholischen Menthollösung die neuralgischen Schmerzen dauernd zum Schwinden bringt.

Diese analgesirende Eigenschaft des Menthols kommt noch vielfach da zu statten, wo die Therapie das Hauptgewicht auf die anderen nicht minder wichtigen Wirkungen des Menthols, die antiseptischen und die antiphlogistischen legt.

So preist besonders Russel [4]) die antiphlogistischen Eigenschaften des Menthols und sagt, dass bei localer Anwendung desselben Schmerzen, Jucken, Hitze und Schwellung nachlassen. Cutter [5]) berichtet über günstige Erfolge mit Mentholinhalationen bei epidemischer Influenza.

Diese Verwendung des Menthols wurde besonders in England geübt und Christy in London schreibt darüber in der Chemikerzeitung [6]) folgendes: „Wir haben die Influenza-Epidemie bei uns und gefunden, dass sobald der Anfall anfängt, der

---

1) Steward, Menthol and Chlor-Anodyne for Relieving the pain of Neuralgia. Therap. Gazette. 1883. S. 4.

2) A. Rosenberg, Berl. klin. Wochenschr., 1885, NN. 28. u. 48.

3) Canoman, New-York. Med.-Record 1888, citirt n. Wladimirski.

4) Russel, The antiphlogistic-Action of Menthol. Med. Record. 1885 Mov. 21 und Therap. Gazette 1886. S. 50. Nach Langgaard.

5) Cutter, Menthol in Infusorial Catarrh, Germ. Diseases, Piles etc. Therap. Gazette. 1883, S. 237.

6) Chemiker-Zeitung, 1890, Nr. 5.

Kranke sofort in ein Zimmer zu gehen hat, wo er Dämpfe von Menthol einathmet. Das Menthol wird in Wasser gethan und mit einer Spiritus- oder Gasflamme erhitzt. Die Kur erfordert nur wenige Stunden und der Patient ist gewöhnlich am anderen Morgen vollständig gesund.

Lennox Browne[1]) rühmt ebenfalls die Wirkung des Menthols bei Influenza. Seine Meinung bezüglich der Verwendung des Menthols in Rachen- und Nasenkrankheiten ist desto mehr beachtenswerth, als derselbe eine Autorität auf diesem Gebiete ist.

Beehag[2]) wandte das Menthol ebenfalls in Nasen- und Rachenkrankheiten und zwar in Form von Inhalationen an. Jones[3]) benutzte Menthol mit bestem Erfolg in 20% Spirit.-Lösung zum Inhaliren gegen asthmatische Beschwerden. Die Wirkung trat fast augenblicklich ein und erwies sich als dauernd. Auch Krankheiten des Mittelohres behandelte der obengenannte Autor Beehag mit Menthol.

Statt des Menthols bediente sich Pietkowski[4]) bei der Behandlung der eitrigen Mittelohrentzündung des Ol. Menth. pip. anglic.

Cholewa[5]) wendet das Menthol sowohl bei der Otitis media acuta purulenta als auch bei der otitis externa furunculosa an. Auf Grund seiner Beobachtungen an 90 Fällen von Ohrfurunculose empfiehlt Cholewa die Mentholbehandlung für dieses Leiden.

Nach Einführung von Wattewicken, die mit einem 10% Mentholöl getränkt wurden, beobachtete er stets noch am selben Tage Aufhören der Schmerzen und binnen 24 Stunden Abschwellen des Gehörganges. Zur Vermeidung von Recidiven empfiehlt er diese Behandlung durch acht Tage fortzusetzen und dabei immer dickere Wattewicken einzuführen. Diese Methode

1) „Medical-Press", 1890.

2) Beehag. Menthol in laryngeal und pulmonary phthisis and in other diseases. Edinburgh. med. Journal. Jan. 1888.

3) Jones, Deutsche Apotheker-Zeitung, 1890, S. 143.

4) Pietkowski, Przeglad Lekarski, 1890, Nr. 37.

5) Cholewa, Centralbl. f. d. ges. Therapie, Wien, 1892, Heft 6, p. 365.

findet Cholewa auch als empfehlenswerth bei den entzündlichen Schwellungen des Gehörganges, wie sie im Gefolge von Paukenhöhlenentzündungen auftreten; er sah in solchen Fällen rasche und bleibende Erweiterung des Gehörganges, nebst dem eine günstige Beeinflussung des Paukenhöhlenprocesses. — Die acute Paukenhöhlenentzündung behandelt Cholewa, indem er nach der Paracentese und Durchspülung der Paukenhöhle etliche Tropfen des 10% Mentholöles in die Paukenhöhle bringt und den Gehörgang mit Menthol-Glycerinwatte verschliesst.

Die antiseptische Wirkung des Menthols ferner in Anspruch nehmend, haben manche Aerzte bei abnormen Zersetzungen im Magen und Darm dasselbe empfohlen. Ferner auch bei Zahnschmerzen in Folge von Caries wird das Menthol empfohlen und zwar wird ein kleiner Krystall in die Zahnhölung gebracht oder Wattepfröpfchen, getränkt mit einem Gemisch von Menthol und Chloralhydrat, werden in den hohlen Zahn eingeführt. Auch zum Reinigen der Zähne wird das Menthol angewandt in Form von Menthol-Crême.

Wir würden viele Fälle noch aufzählen können, in welchen die Aerzte die antiseptische und antiphlogistische Eigenschaft des Menthols ausnutzen zu können glaubten. Wir wollen uns nur auf 2 Indicationen beschränken und zwar die bei Diphtheritis und Heufieber.

H. Wolff [1]) berichtet, auf zweijährige Erfahrung gestützt, sehr gute Erfolge mit Menthol bei Diphtherie gehabt zu haben.

Wainwright [2]) behauptet, dass Menthol gemischt mit Ammonium carbonicum und als Riech-Salz benutzt, das wirksamste aller bisher empfohlenen Mittel gegen das Heu-Fieber sei. Sofort nach dem Gebrauch des Mittels soll die Reizbarkeit aufhören und in den meisten Fällen auch kein Rückfall eintreten.

Das Vorhandensein von vielen geschätzten arzneilichen Eigenschaften im Menthol gab stets Veranlassung zum Auffinden neuer Indicationen für die Anwendung desselben. So versuchte A.

---

1) Wolff, Therapeutische Monatshefte, Sept. 1890.
2) Wainwright, Britisch Medical-Journal, July 1881, p. 124.

Rosenberg[1]) zum ersten Mal die Larynx-Tuberculose, mit 10—20 % Mentholöl zu behandeln und rühmt sehr seine antiphlogistische und analgetische Wirkung, wobei er zu gleicher Zeit die Fähigkeit des Menthols hervorhebt, welche das Hineindringen desselben in tiefer liegende Regionen begünstigt. Besonders gute Resultate beobachtete Rosenberg bei tuberculösen Larynx-Geschwüren; schon nach den ersten Einträufelungen des Menthol-Oeles beginnt der Boden derselben sich zu reinigen, bald entsteht eine günstige Granulation und schliesslich vernarben die Geschwüre vollständig. Weniger unterliegen der Menthol-Wirkung die Infiltrationen. Rosenberg behandelte seine Patienten, indem er ihnen mittelst einer dazu geeigneten Spritze 1—2 Mal täglich 1 bis 2 g pro dosi seines 10 bis 20 % Mentholöls in den Larynx einträufelte.

Beehag[2]) behandelte seine Patienten nach der Methode von Rosenberg und konnte ebenfalls günstige Resultate constatiren: die Larynx-Geschwüre reinigten sich und verheilten.

Hyndmann gebrauchte dagegen zum selben Zwecke mit Erfolg einen Spray aus einer 5—20 % alcoholischen Mentholösung.

Knight[3]) betrachtet das Menthol als ein schätzenswerthes Mittel bei der Behandlung von Larynx-Tuberculose, indem er nach Einspritzungen und einem Spray aus Kosmolin-Mentholösung sehr günstige Resultate auch in schweren Fällen beobachtet hat.

Andere Autoren wie Reichert[4]), Brunn[5]), Potter[6]), Sedziak[7]) und Ossendowski[8]) wandten das Menthol

1) A. Rosenberg, Berl. klin. Wochenschr., 1887, Nr. 26. Therap. Monatsh. 1887, Nr. 5 und 1888, NNr. 7, 8 und 9. Cit. n. Ossendowski.

2) Beehag, l. c.

3) Knight, Journal of Laryngology and Rhinology, 1889, X, p. 439. Cit. n. Wladimirski.

4) Reichert, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin, T. XXXVII, 1885, p. 465–496. cit. n. Wladimirski.

5) Brunn, Deutsch. med. Wochenschr. 1887, Nr. 19.

6) Potter, The New-Jork. Med. Record, July, 1889.

7) Sędziak, Kronika Lekarska, 1889, Nr. 4, p. 259. Cit. n. Ossendowski.

8) Ossendowski. Zur Frage über die Behandlung der Hals- und Lungenschwindsucht mittels Menthol, Diss. Petersburg, 1890 (Russisch).

sowohl innerlich (Pillen) als auch in Form von Einträufelungen, Einspritzungen und Inhaltionen von Menthollösungen mit gutem Erfolge an. Alle obengenannten Autoren stimmen darin überein, eine Erleichterung der Schmerzen und eine Tendenz zur Heilung der tuberculösen Larynx-Geschwüre nach einer jeglichen Menthol-Behandlung beobachtet zu haben.

Es ist leicht begreiflich, dass das Menthol mit seinem Complex von arzeneilichen Eigenschaften nicht hat ausser Acht bleiben können im hartnäckigen Kampfe der Medicin gegen ihren schlimmsten Feind — die Lungenschwindsucht. — So hat schon Reichert[1]) Einspritzungen mit verdünnten Menthollösungen durch den Larynx in die erkrankten Lungen gemacht und behauptet, günstige Resultate erhalten zu haben: es besserte sich vor allem das allgemeine Befinden der Patienten, der Husten wurde seltener, es hörte auf das Erbrechen, es besserten sich Appetit und Schlaf, es nahm ab das Fieber, wobei die Patienten an Gewicht zunahmen.

S. Rosenberg[2]), der in fortgeschrittenen Fällen von Phthisis Menthol-Inhalationen anwandte und ausserdem das Menthol noch innerlich gab, constatirt nach dieser Behandlungsmethode beinahe dieselben günstigen Symptome, wie Reichert; allerdings giebt Verf. zu, in keinem Falle ein Schwinden der Tuberkel-Bacillen beobachtet zu haben.

Die klinischen Erfahrungen über die Wirkung des Menthols bei Lungenschwindsucht von Koster[3]), Beehag[4]) Braddon[5]) und Ossendowski[6]) bestätigen vollständig die Angaben der früheren Autoren; die meisten Beobachter heben die Zunahme des Appetites der Phthisiker nach Mentholbehandlung hervor.

1) Reichert, l. c

2) S. Rosenberg, Therap. Monatsh., 1887, Nr. 3

3) Koster, Schmidt's Jahrb., T. 219, 1888, p. 248. Cit. n. Wladimirski.

4) Beehag, l. c.

5) Braddon, The Lancet, 17 a. 24 March 1888. Cit. n. Ossendowski.

6) Ossendowski, l. c.

Diese letztere Beobachtung sowie die von Schmitz[1]) geübte Behandlung von Appetitlosigkeit und Verdauungsstörungen mittels Menthols veranlasste Wladimirski[2]), eine Untersuchung über den Einfluss des Methols auf die Function des Magens gesunder Menschen anzustellen. Dieser Autor kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu folgenden Schlüssen: 1) das in den Magen zusammen mit den Speisen eingeführte Menthol (in Dosen von 0,3—2,0) verursachte eine Abnahme der Magensalzsäure; 2) die Salzsäure-Abnahme geht Hand in Hand mit der Zunahme von Milchsäure; 3) das Menthol setzt die Verdauungskraft des Magens herab; 4) der Uebergang der Eiweisse in Peptone ist erschwert, dementsprechend die Menge der Propeptone gross. Dieses Verhalten des Magens berechtigt den Autor zur Meinung, das Menthol wirke auf den Magen gesunder Menschen ungünstig, um so mehr auf den kranker Individuen.

Eine neue wichtige Indication für die Verwendung des Menthols entstand im Jahre 1889, neu allerdings für uns, aber keineswegs für die Geschichte unserer Wissenschaft, denn schon 18 Jahrhunderte zurück sagte Dioscorides, die Mentha verhindert das Erbrechen, welche Worte augenscheinlich in Vergessenheit geriethen.

Gottschalk[3]) war also der erste und nach ihm Weiss[4]), die über die eclatante Wirkung des Menthols in mehreren Fällen von Vomitus gravidarum perniciosus berichteten. Darauf wendete es Lahnstein[5]) gegen das Erbrechen in einem Falle von Peritonitis traumatica an. Später erschienen

---

1) Schmitz, Centralbl. f. klin. Medicin, 1885, Nr. 32. Cit. n. Wladimirski.

2) Wladimirski, Zur Frage über die Wirkung des Menthols auf die Functionen des Magens gesunder Menschen. Dissert. Petersburg, 1891. (Russisch).

3) Gottschalk, Menthol gegen das unstillbare Erbrechen der Schwangeren. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 40, 1889.

4) Weiss, Menthol gegen Erbrechen Schwangerer. Therap. Monatsh. S. 56, Jan. 1890. Cit. n. Weil.

5) Lahnstein, Menthol gegen Erbrechen. Therap. Monatsh. S. 262, Mai 1890.

andere Mittheilungen von Drews[1]), Kaltenbach[2]), Lomer[3]), Keil[4]) und Weil[5]), die sich im Grossen und Ganzen günstig über die antemetische Wirkung des Menthols aussprechen, besonders bei Hyperemesis gravidarum. Die Verordnungsweise des Menthols machte Bedenken all' den genannten Autoren und ist bis heute noch nicht ganz festgestellt; die meisten verordneten das Menthol innerlich als Emulsion (Menthol, spirit. vini und syr. sacchar.), während Weil sich improvisirter Mentholpillen bediente. Die Art und Weise der Mentholwirkung bei Hyperemesis erklärten sich die genannten Autoren durch die analgesirende, anästhesirende und hauptsächlich durch die die Reflexerregbarkeit herabsetzende Wirkung dieses Mittels.

Dank den letztgenannten Eigenschaften und der kühlenden Wirkung wurde das Menthol in die dermatologische Therapie eingeführt. Ein den meisten Hautkrankheiten eigenthümliches und sehr häufig den Kranken am meisten belästigendes Symptom ist bekanntlich das Jucken, welches durch die kühlende Wirkung des Menthols erleichtert wird. Das letztere wird in Form von spirituösen oder öligen Lösungen, Streupulvern, Linimenten, Salben, überfetteten Seifen oder in der Sprayform angewandt.

So empfiehlt Max Joseph[6]) gegen das lästige Jucken beim Eczema scroti, Waschungen mit überfetteten Mentholseifen vorzunehmen; bei Urticaria lässt derselbe Autor die erkrankten Stellen mit einer spirituösen Menthollösung betupfen oder dieselbe Flüssigkeit mittels eines Sprayapparates auf der Haut zerstäuben, da wie bekannt, die Quaddeln unter dem Einfluss der Kälte verschwinden. Die Kältewirkung des Menthols ist nach demsel-

---

1) Drews, Menthol gegen hartnäckiges Erbrechen Schwangerer. Therap. Monatsh. S. 375, Juli 1890.

2) Kaltenbach, Ueber Hyperemesis gravidarum. Münchener med. Wochenschr. Nr. 43, 1890.

3) Lomer, Ueber Hyperemesis gravidarum. Centralbl. für Gynäk. Nr. 43, 1891.

4) Keil, Casuistischer Beitrag zur Lehre von der Aetilogie der Hyperemesis gravidarum. München. med. Wochenschr., Nr. 41, 1891.

5) Weil, Zur Anwendung des Menthols gegen Hyperemesis gravidarum. Centralbl. f. d. ges. Therap. Heft VIII, 1892.

6) Max Joseph, Lehrbuch der Hautkrankheiten, Leipzig, 1892.

ben Autor auch dem an Pruritus leidenden und verzweifelnden Patienten sehr angenehm.

Duke[1]) und Colombini[2]) wenden das Menthol zum gleichen Zwecke an. Der letztere Autor, der sich eingehender damit beschäftigt hat, giebt an, sehr befriedigende Resultate mit der Menthol-Therapie stets gehabt zu haben. Die Nachtheile dieser Therapie bestehen nach Colombini in einem zuweilen auftretenden Gefühl von Brennen oder Kälte, das sich bei ausgebreiteten Applicationen allerdings bis zur Unerträglichkeit steigern kann, besonders bei Verwendung spirituöser Lösungen, ölige Vehikel werden dagegen besser vertragen. Besonders niedrig muss infolge dessen die Concentration des Menthols beim Vorhandensein von Excoriationen sein.

So viel über die gegenwärtigen Indicationen und Verwendungsweise des Menthols.

3. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Menthols.

Macdonald, welcher das Menthol als Antineuralgicum in die Therapie einführte, fand zugleich, dass dasselbe in 0,1 % alcoholischer Lösung im Stande ist, die Bacterienentwickelung ebenso energisch zu verhindern, wie Carbolsäure in 0,2 % Lösung.

Langgaard[1]) stellte in Japan gleichfalls Versuche über die antiseptische Wirkung des Menthols an, spricht sich aber über die Resultate derselben nicht sehr enthusiastisch aus.

Dagegen fand Villemin[2]), welcher den Einfluss verschiedener chemischen Agentien auf Reinculturen von Tuberkelbacillen studierte, dass das Menthol das Wachsthum der letzteren in hohem Grade verhindert.

---

1) Duke, The British. Med. Journal, July 1888.

2) Colombini, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1892, Bd. XV, Nr. 3.

1) Langgaard, Therap. Monatsh. März, 1887.

2) Villemin, Etude expérimentale de l' action de quelques agents chimiques sur le développement du bacille de la tuberculose. Paris 1888. Cit. n. Ossendowski.

Aehnliche Versuche stellte Cholewa[1]) mit Reinculturen von Staphylococcus pyogenes aureus an und fand dass 0,001 Menthol das Wachsthum derselben gänzlich aufhebt. Dieser Umstand gab dem Autor Veranlassung, bei Furunculose des äusseren Ohres, welche nach den neuesten Untersuchungendurch den Staphylococcus pyogenes bewirkt wird, das Menthol anzuwenden. Diese richtig gedachte therapeutische Verwendung des Menthols wurde auch von anderen Autoren bestätigt[2]).

Die anästhesirende Wirkung des Menthols, welche sich klinisch vielfach bewährt hat, wurde auch experimentell untersucht. Schmitz[3]) beobachtete die letztere an Hunden, Katzen, Kaninchen und auch am Menschen und fand, dass bei Warmblütern eine 10% alcoholische Menthollösung mit der Cornea in Berührung gebracht, denselben Grad von Anästhesie hervorzurufen vermag, wie eine 1 % Cocaïnlösung. Die Menthol-Anästhesie ist sogar andauernder, aber zugleich auch mit grösseren Reizerscheinungen, als die Cocaïn-Anästhesie verbunden; Menthol-Oel reizt zwar weniger als eine alcoholische oder ätherische Menthollösung, besitzt aber eine langsamere Wirkung. Beim Menschen gelang es zwar demselben Autor, eine Anästhesie der Cornea zu erzeugen, aber er beobachtete zugleich auch starke Reizerscheinungen, wie schmerzhaftes Brennen, Lichtscheu, Thränenträufeln und mehrere Stunden andauernde Injection der Conjunctiva, — Symptome, die das Menthol für die Augenheilkunde ungeeignet machen. — Auf Grund seiner Untersuchungen an Fröschen, schreibt derselbe Autor die durch Menthol erzeugte locale Anästhesie der Einwirkung desselben auf die Nervenendigungen zu.

Das bekannte Gefühl von Kälte, welches nach Einreibung von Menthol empfunden wird und welches in vielen Fällen dem Kranken so wohlthuend ist, hat zu der Vorstellung Veranlassung gegeben, dass diese Wirkung Folge einer durch Verdunstung des Mittels erzeugten Abkühlung sei.

---

1) Cholewa, Therap. Monatsh. 1889, Nr. 6
2) Siehe oben.
3) Schmitz, l. c.

Goldscheider[1]) hat jedoch unzweifelhaft bewiesen, dass die durch Menthol erzeugte Kälteempfindung eine Folge ist der directen chemischen Reizung der Kältenerven, nicht aber der Versdunstung, wie man früher glaubte. Denn wenn bei äusserlicher Application des Menthols die Verdunstung desselben auf irgend eine Weise verhindert wird, so bleibt dennoch das Kältegefühl nicht aus. Aber nicht blos auf den Kälte- sondern auch auf den Wärmesinn wirkt das Menthol reizend, denn man erhält eine auffallende Hitzeempfindung, wenn man das Mittel an einer Hautstelle applicirt, an welcher physiologisch die Wärmeempfindlichkeit über die Kälteempfindlichkeit vorwiegt. Wenn aber wie an der Stirn, durch Menthol nur Kälteempfindung zu Stande kommt, so liegt dies nach Goldscheider lediglich darin, dass hier die Kältenerven ganz besonders prävalieren.

Was die entfernte Wirkung des Menthols anbetrifft, so rühren die ersten Untersuchungen in dieser Richtung von Pellacani her. Nach demselben wirkt das Menthol auf das Cerebrospinal-Nervensystem sowohl der Kalt- als Warmblüter lähmend ein, vermindert und hebt in grossen Dosen durch Lähmung der nervösen Endausbreitungen die Sensibilität und Reflexerregbarkeit auf; die Athmung nimmt dabei an Frequenz und Tiefe ab.

Ganz entgegengesetzt fand Pellacani die Wirkung des Menthols auf die Circulationsorgane und zwar ähnlich in beiden Thierklassen. In kleinen Dosen soll Menthol das Froschherz reizen, in grösseren aber lähmen, — während es auf den Circulationsapparat der Säugethiere gleich dem gemeinen Campher wirkt: periodische Blutdruckerhöhungen wechseln mit Intervallen normaler Druckhöhe ab. Der obengenannten Eigenschaft wegen, würde sich das Menthol, nach diesem Autor, als ein Sedativum und Antispasmodicum anwenden lassen.

1) Goldscheider, Ueber die specifische Wirkung des Menthols auf die Temperatur-Nerven. Verhandlung d. physiolog. Gesellsch. z. Berlin, 1885—6, NNr. 10. u. 11.

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p, 369.

Nach Analogie mit dem Verhalten des Camphers hat Pellacani im Harne der mit Menthol gefütterten Thiere eine gepaarte Säure Menthol-Glycuronsäure nachweisen können.

Stockmann[1]) studierte gleichfalls die entfernte Wirkung des Menthols und zwar auf das Nervensystem und den Circulationsapparat der Säugethiere und fand Resultate, welche mit denen von Pellacani nicht übereinstimmten. Schon 2—3 g Menthol, sagt Stockmann, versetzen die Katzen in ein Excitationsstadium, welches allmählich in einen Stupor übergeht; das Thier kann später ganz bewusstlos 2—3 Tage liegen und schliesslich sich vollständig erholen, oder in bewusstlosem Zustande sterben. Ausgesprochene Convulsionen nach Menthol sah Stockmann niemals, nur selten ein schwaches Zittern der Glieder. Aut Hunde wirkt das Menthol im allgemeinen ebenso, nur gelangen sämmtliche Vergiftungssymptome langsamer zur Entwickelung; allerdings vertragen Hunde das Menthol, gleich anderen Campherderivaten, zuweilen ganz symptomlos. Der Puls war nach Menthol in allen Fällen in den ersten Stunden beschleunigt, später aber merklich verlangsamt. Das ganze Vergiftungsbild ist nach demselben Autor im allgemeinen dem bei Alcoholintoxication ähnlich.

Im Gegensatz zu den unversehrten Thieren beobachtete Stockmann bei seinen Blutdruckversuchen schon nach 1,0 g Menthol von Anfang an eine Verlangsamung des Pulses und einen Abfall des Blutdrucks, welchen nur in manchen Fällen eine Steigerung vorausging.

---

1) Stockmann, siehe „Borneol."

4. Eigene Versuche.

A. Wirkung des Menthols auf das Nervensystem.

a. Kaltblüter.

Versuch I.

Einem 40 g schweren Frosche wird um
4 h. 15 m. 0,01 g Menthol subcutan injicirt [1]).
6 h. — m. Der Frosch bewegt sich träge, verträgt einige Zeit die Rückenlage.
7 h. 15 m. Status idem.
Am 2. Tage 11 h. — m. Status idem.
6 h. — m. Status idem.
Am 3. Tage 9 h. 10 m. Der Frosch bewegt sich sehr lebhaft.
5 h. — m. Status idem.
Am 4. Tage 10 h. — m. Der Frosch hat sich vollständig erholt.

Epikrise: 0,01 g Menthol bewirkten eine vorübergehende Trägheit und Ungeschicktheit der Bewegungen des Frosches.

Versuch II.

Einem 50 g schweren Frosche wird 0,02 g Menthol um
4 h. 25 m. subc. injicirt.
5 h. — m. Die Bewegungen des Frosches sind träge, bei seinen Springversuchen fällt er häufig auf die Seite.
6 h. 30 m. Der Frosch liegt bewegungslos und apathisch da, ist unempfindlich gegen mechanische Reize, reagirt aber lebhaft auf chemische und elektrische.
Am 2. Tage 9 h. 15 m. Der Frosch ist munterer, bewegt sich, jedoch sehr träge.
5 h. — m. Status idem.

1) In diesem wie in allen folgenden Versuchen wurde das Mentholum jap. in Ol. oliv. gelöst angewandt.

Am 3. Tage 10 h. 10 m. Der Frosch hat sich augenscheinlich vollständig erholt, seine Empfindlichkeit und Reflexerregbarkeit sind gleichfalls hergestellt.

Epikrise: 0,02 g Menthol verursachten eine vorübergehende Bewegungslosigkeit des Frosches und einen zeitweiligen und nur theilweisen Verlust der Sensibilität und der Reflexerregbarkeit.

Versuch III.

Einem 35 g schweren Frosche wird um

11 h. 15 m. 0,03 g Menthol subc. injicirt.

10 h. 25 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, reagirt nicht auch auf die stärksten mechanischen Reize, wohl aber bewirken chemische und elektrische Reize, welche auf das Rückenmark, d. blossgelegten N. ischiadicus und die Muskeln applicirt werden, lebhafte Zuckungen des Frosches.

Am 2. Tage 10 h. 20 Min. Der Frosch ist todt.

Section: Dieselbe fällt negativ aus.

Epikrise: 0,03 g Menthol erzeugten eine vollständige Bewegungslosigkeit des Frosches mit einer Unempfindlichkeit desselben gegen mechanische Reize.

Versuch IV. (Nach Cl. Bernard).

Einem 50 g schweren Frosche wird die rechte Art. iliaca unterbunden und darauf um

1 h. — m. 0,035 g Menthol subc. injicirt.

1 h. 45 m. Der Frosch liegt bewegungslos und platt auf dem Bauche, reagirt fast garnicht auf mechanische Reize, wohl aber auf chemische und elektrische sowohl seitens des Rückenmarks und der Muskeln, als auch seitens beider N. ischiadici.

Am 2. Tage 9 h. — m. Status idem.

9 h. 30 m. Dem Frosch wird 0,02 g Menthol subc. applicirt.

1 h. — m. Der Frosch liegt bewegungslos und apathisch wie vor, die N. ischiadici, die angehörigen Mus-

keln und das Rückenmark reagiren lebhaft auf chemische und elektrische Reize, dagegen besteht noch gegen mechanische Reize die frühere Unempfindlichkeit.

6 h. — m. Der Frosch ist todt.

Epikrise. Dieser Versuch zeigt, dass die Ursache der durch das Menthol bewirkten Bewegungslosigkeit des Frosches weder in einer Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven, noch des Rückenmarks besteht, dass dieselbe vielmehr anderswo zu suchen ist.

Versuch V.

Einem 40 g schweren Frosche wird um

4 h. 25 m. 4,0 g Menthol subcutan injicirt.

5 h. 40 m. Der Frosch bewegt sich träge.

Am 2. Tage 10 — m. Der Frosch bewegt sich mit der grössten Anstrengung, reagirt nicht auf mechanische Reize, nur gegen chemische und elektrische.

4 h. 15 m. Der Frosch ist todt.

Epikrise: 0,04 g Menthol erzeugten denselben Symptomencomplex wie in den früheren Versuchen, der zum Tode des Frosches führte.

Versuch VI. (Nach Cl. Bernard).

Einem 60 g schweren Frosche wird die rechte Art. iliaca unterbunden und darauf um

5 h. 20 m. 0,05 g Menthol. subc. injicirt.

6 h. 10 m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche ausgestreckt; werden die N. ischiadici oder die angehörigen Muskeln, oder das Rückenmark chemisch oder elektrisch gereizt, so erfolgen lebhafte Zuckungen des Frosches, dagegen ist derselbe unempfindlich gegen jegliche mechanischen Reize.

7 h. — m. Der Frosch ist todt.

Epikrise: Dieser Versuch bestätigte die Richtigkeit der früheren Beobachtung (IV) vollkommen.

Ergebniss: Das auffallendste Symptom, welches das Menthol an Fröschen bewirkt, ist ohne Zweifel die Aufhebung der willkürlichen Bewegungen derselben und nächstdem der Verlust der Empfindung für mechanische Reize. Es fragt sich nun, warum werden denn die Frösche bewegungsunfähig? Der eigenthümliche bewegungslose Zustand der Frösche begleitet von einer Anästhesie derselben fiel mir schon insoferne auf, als ich die diesem Zustande sonst zukommende Bezeichnung „Paralyse" überall oben zu vermeiden suchte. Die weitere Beobachtung bestätigte meine Voraussetzung, denn in allen Fällen erwiesen sich die motorischen Nervenendigungen als intact, gleichfalls das Rückenmark und die Muskeln, welche alle eine grosse Empfindlichkeit für chemische und elektrische Reize aufweisen konnten zu einer Zeit, wo die willkürlichen Bewegungen des Frosches schon längst erloschen waren.

Es kann also die Ursache der Bewegungsunfähigkeit der Frösche nur in einer Lähmung des Grosshirnes bestehen und zwar, wie ich zu glauben geneigt bin, in einer Lähmung der „Fühl-Sphäre", nicht aber der motorischen Region desselben; mit anderen Worten, es liegt hier meiner Meinung nach eine Narcose der Frösche vor, mit welcher auch die Anästhesie und im weiteren Sinne auch die Bewegungslosigkeit derselben im Zusammenhange steht. War die Narcose nicht sehr tief, so erholten sich die Frösche wieder, wie z. B. der im Versuch II. schon ganz apathisch daliegende Frosch, betraf dagegen die Mentholmenge 0,03 g oder noch mehr, so gingen die Frösche ausnahmslos in der Narcose zu Grunde.

b. Warmblüter.

Versuch I.

Einer Katze von 2500 g Körpergewicht wird um 4 h. 50 m. 1,2 g Menthol in Ol. oliv. gelöst in den Magen vermittelst der Schlundsonde eingeführt.

5 h. 5 m. Die Katze ist sehr aufgeregt, rast wild

umher, klettert fortwährend an den Wänden des Behälters empor, fällt aber dabei häufig herunter.

6 h. 30 m. Die Katze ist nicht so stark aufgeregt wie vorher, die Sensibilität ist ein wenig herabgesetzt.

Am 2. Tage 10 h. — m. Die Katze hat sich vollständig erholt und ist ganz munter.

Epikrise: 1,2 g Menthol, pro Kilo = 0,48 g erzeugten eine sehr heftige, aber vorübergehende Aufregung des Thieres.

Versuch II.

Einer Katze von 3800 g Körpergew. wird um 4 h. 35 m. 2,0 g Menthol in den Magen gebracht.

5 h. — m. Die Katze ist im höchsten Grade unruhig, rast wild umher; diese Aufregung tritt nur anfallsweise auf, indem die Katze in den Zwischenpausen sich ganz ruhig verhält.

7 h. — m. Die Tobanfälle wiederholen sich wie vorher.

Am 2. Tage 10 h. 30 m. Die Katze ist matt, bewegt sich ungern, wobei der Gang unsicher ist.

1 h. 30 m. Der Katze wird 3,5 g Menthol in den Magen geführt.

2 h. 45 m. Die Katze ist deprimirt, geht schwankend; keine Krämpfe vorhanden, Pupillen weit.

5 h. — m. Die Katze liegt bewegungslos und reagirt auf keinerlei Reize. Die Herzthätigkeit und die Respiration sind wenig alterirt.

Am 3. Tage 10 h. m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe ergab nichts Abnormes.

Epikrise: Die erste Mentholmenge von 2,0 g. pro Kilo = 0,52 g bewirkte eine sehr heftige, anfallsweise auftretende, Aufregung des Thieres, nach welcher ein depressorischer Zustand entstand, der nach der 2. Application von 3,5 g in Coma überging. Im letzteren waren Sensibilität und Reflexerregbarkeit des Thieres vollständig herabgesetzt. Das Coma endete mit dem Tode des Thieres.

Versuch III.

Einer Katze von 2500 g Körpergewicht wird um 12 h. 25 m. 1,0 g Menthol in den Magen gebracht.

1 h. — m. Die Katze ist aufgeregt, die Pupillen sind erweitert.

1 h. 45 m. Die Katze ist noch unruhig, schwankt beim Gehen. Es wird ihr 0,5 g Menthol in den Magen gebracht.

3 h. 30 m. Die Katze ist deprimirt, der Kopf ist fastvon unaufhörbaren Zitterbewegungen befallen, die Katze schwankt bei Gehen und fällt häufig auf die Seite. Die Sensibilität ist herabgesetzt.

Am 2. Tage 10 h. — m. Status idem.

7 h. 15 m. Die Katze liegt bewegungs- und bewusstlos, auch die stärksten mechanischen und elektrischen Reize rufen keine Reaction von Seiten des Thieres hervor, das Herz arbeitet verhältnissmässig gut.

Am 2. Tage 9 h. -- m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe ergab ausser einer unbedeutenden Anämie der inneren Organe nichts Abnormes.

Epikrise: 1,0 g Menthol, pro Kilo = 0,64 g bewirkten eine anfängliche Erregung des Taieres, die später nach der wiederholten Application von 0,5 g in eine Depression, verbunden mit einer Unsicherheit des Ganges und einer Abnahme der Sensibilität, überging.

Der depressorische Zustand des Thieres wechselte mit einem comatösen, in welchem die Sensibilität und Reflexerregbarkeit des Thieres vollständig aufgehoben waren und welcher zum Tode des letzteren zuletzt führte. Das Herz scheint das ultimum moriens gewesen zu sein, denn es arbeitete wohl bis kurz vor dem Tode des Thieres ziemlich gut.

Versuch IV.

Einer Katze von 2800 g Körpergewicht wird um 5 h. 2,0 g Menthol in den Magen gebracht.

5 h. 15 m. Die Katze ist unruhig, sehr ängstlich, indem sie bei jedem Geräusch zusammenfährt.

6 h. — m. Die Katze ist aufgeregt und rast wild umher,

aber nur anfallsweise, verhält sich dabei in den Zwischenpausen ganz ruhig. Die Sensibilität ist nicht alterirt.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist munter und hat sich augenscheinlich vollständig erholt.

Am 3. Tage 10 h. 20 m. Status idem.

Epikrise: 2,0 Menthol, pro Kilo = 0,71 g, verusachten eine nur anfallsweise auftretende und zugleich vorübergehende Erregung des Thieres.

Versuch V.

Derselben Katze wird um 10 h. 15 m. 1,5 g Menthol in den Magen eingeführt.

10 h. 45. Die Katze ist sehr aufgeregt, läuft unruhig und schreiend im Behälter herum, klettert an den Wänden desselben empor, wobei sie mit den Vorderpfoten sich anklammernd einige Zeit hängen bleibt, bis sie schliesslich herunterfällt.

11 h. 40 m. Die Katze rast wie vor wild umher, setzt das Klettern an den Wänden fort, trotz ihres häufigen Herunterfallens, klammert sich bald an die Leisten des Deckels ihres Behälters mit den Vorderpfoten fest und bleibt ziemlich lange mit dem Körper in der Luft hängen, um schliesslich herunterzufallen und dasselbe Spiel von Neuem zu beginnen. Die Sensibilität ist nicht alterirt.

1 h. 20 m. Die Katze scheint von der grossen Anstrengung ermattet zu sein, zieht das Sitzen vor, zum Gehen gezwungen bewegt sie sich unsicher.

4 h. — m. Status idem.

Am 2. Tage 9 h. — m. Der Gang der Katze ist sicher, dieselbe hat sich augenscheinlichgänzlich erholt.

Am 3. Tage 10 h. 10 m. Die Katze ist vollständig gesund.

Epikrise: 1,5 g Menthol, pro Kilo = 0,53 g riefen eine sehr bedeutende Erregung des Thieres hervor, die schliesslich in völlige Genesung desselben überging.

Versuch VI.

Derselben Katze wird 2,0 g Menthol um 4 h. 50 m. in den Magen gebracht.

6 h. — m. Die Katze liegt, macht aber häufig vergebliche Versuche fortzukriechen, trotzdem ihr Bewusstsein getrübt ist.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Es wurden keinerlei pathologische Veränderungen gefunden.

Epikrise: 2,0 g Menthol, pro Kilo = 0,71 g, welche eine Woche vorher bei derselben Katze bloss eine vorübergehende Erregung erzeugten, versetzen sie jetzt in einen soporösen Zustand, der bald mit dem Tode des Thieres endete.

Versuch VII.

Einer Katze von 4100 g Körpergew. wird um 11 h. 45 m. 0,5 g Menthol in den Magen eingeführt.

2 h. — m. Keinerlei Veränderung an der Katze wahrzunehmen.

6 h. 15 m. Status idem.

Am 2. und 3. Tage: status idem.

Epikrise: 0,12 g. Menthol pro Kilo vertrug das Thier symptomlos.

Versuch VIII.

Derselben Katze wird um 10 h. 35 m. 1,0 g Menthol in den Magen gebracht.

12 h. — m. Die Katze ist vollständig gesund.

2 h. 15 m. Status idem.

6 h. — m. Status idem.

Am 2. und 3. Tage: status idem.

Epikrise: Auch 0,24 g pro Kilo vertrug die Katze reactionslos.

Versuch IX.

Derselben Katze wird um 11 h. 45 m. 1,5 g Menthol in den Magen applicirt.

12 h. 30 m. Keine Wirkung.

4 h. — m. Keine Wirkung.

Auch am 2. Tage wurde kein einziges Vergiftungssymptom wahrgenommen.

Epikrise: 0,36 g Menthol pro Kilo Thier blieben gleichfalls wirkungslos.

Versuch X.

Derselben Katze wird um 11 h. 45 m. 2,0 g Menthol in den Magen gebracht.

1 h. — m. Die Katze ist deprimirt, geht unsicher.

6 h. 30 m. Die Katze ist deprimirt wie vor, bewegt sich ungern, aber nicht mehr schwankend, ab und zu sind klonische Zuckungen der Hinterpfoten wahrnehmbar.

Am 2. Tage 9 h. 40 m. Die Katze ist nicht sehr munter, aber sonst ganz gesund.

Epikrise: 2,0 g Menthol, pro Kilo = 0,48 g, erzeugten beim Thiere eine mit unsicherem Gange verbundene und zur Genesung führende Depression.

Versuch XI.

Dieselbe Katze bekommt um 5 h. 15 m. 2,5 g Menthol.

6. h. 10 m. Keine Wirkung.

7 h. — m. Die Katze zeigt die üblichen Symptome des depressorischen Zustandes: sitzt zusammengekauert, bewegt sich sehr ungern, wobei ihr Gang unsicher ist. Die Sensibilität ist herabgesetzt. Klonische Zuckungen durchfahren zuweilen einzelne Glieder.

Am 2. Tage 10 h. — m. Status idem.

Epikrise: 2,5 g Menthol, pro Kilo = 0,6 g riefen eine von unsicherem Gange begleitete und anhaltende Depression des Thieres hervor.

Versuch XII.

Derselben Katze wird um 11 h. 3,0 g Menthol in den Magen gebracht.

11 h. 15 m. Die Katze befindet sich in einem soporösen Zustande, die Sensibilität und Reflexerregbarkeit sind gänzlich aufgehoben: weder mechanische, noch elektrische Reize rufen irgend eine Reaction seitens des Thieres hervor, das Herz arbeitet sehr gut.

12 h. 30 m. Status idem.

4 h. — m. Die Katze liegt bewegungs- und besinnungslos, reagirt auf keinerlei Reize, die Herzthätigkeit ist herabgesetzt.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Bei derselben stellte sich heraus, dass das Herz noch thätig war, obgleich es vor der Section absolut unmöglich war einen Herzschlag oder irgend ein Zeichen des Lebens wahrzunehmen; das Herz wurde ausgeschnitten und eröffnet, wobei die Muskeln immer noch Contractionen zeigten, sonst war das Herz sowie die übrigen Organe anämisch.

Epikrise: Die schon vorhanden gewesene Depression des Thieres verwandelte sich nach der Application von 3,0 g Menthol, pro Kilo = 0,73 in einen soporösen und bald darauf in einen comatösen Zustand desselben. Hier war die schon vielfach in den früheren Versuchen hervorgehobene Thatsache, dass im Vergiftungsbilde des Menthols das Herz das ultimum moriens ist, noch mehr überzeugend. Im comatösen Zustande, bei Verlust von jeglicher Reactionsfähigkeit, ging das Thier schliesslich zu Grunde.

Versuch XIII.

Es handelt sich um eine Katze von 2800 g Körpergew., die behufs eines Blutdruckversuches 2,8 g Menthol bekam und die nach der Beendigung desselben weiter beobachtet wurde.

Unmittelbar nach der Entfesselung ist die Katze deprimirt, schwankt beim Gehen.

5 Stunden darauf befindet sich die Katze im selben Zustande.

8 Stunden nach dem Blutdruckversuche liegt die Katze bewusst- und bewegungslos und reagirt nicht auch auf die stärksten

mechanischen und elektrischen Reize, der Puls und die Respiration sind aber sehr gut.

5 Stunden später starb die Katze.

Section: Mit Ausnahme einer unbedeutenden Anämie der inneren Organe war nichts Pathologisches vorzufinden.

Epikrise: 2,8 g Menthol, pro Kilo = 1,0 g, bewirkten die üblichen Symptome des depressorischen Zustandes, in dem das Thier nach kurzer Zeit zu Grunde ging.

Versuch XIV.

Einem grossen Hunde von 11000 g Körpergewicht wird um 5 h. 5 m. 15,5 g Menthol in den Magen eingeführt.

6 h. 30 m. Keine Wirkung.

Am 2. Tage 10 h. — m. Der Hund ist vollständig gesund.

Am 3. Tage 9 h. 30 m. Status idem.

Auch an den folgenden Tagen zeigte der Hund kein einziges Vergiftungssymptom.

Epikrise. 15,5 g Menthol, pro Kilo = 1,4 g, d. h. die grösste bis jetzt angewandte Dose, die für Katzen absolut letal ist, bleibt hier wirkungslos.

Ergebniss. Betrachten wir nun näher die 14 beschriebenen Beobachtungen, so ergiebt sich im Ganzen ein sehr einheitliches Symptomenbild der Wirkung des Menthols auf das Nervensystem der Säugethiere. In allen Fällen, in welchen die Applicationsmenge des Menthols nicht weniger als 0,48 g pro Kilo Thier betrug und die Grenzdose von 0,83 g (pro Kilo) nicht überschritt, wurde eine, meistentheils anfallsweise auftretende Erregung des Thieres beobachtet, der jedesmal eine Erholung desselben folgte. Auffallenderweise wurden Krämpfe auch während der höchsten Aufregung des Thieres niemals wahrgenommen.

Wurde nun die oben erwähnte Grenzdose auch um ein Minimum überschritten, so konnte man einen allmählichen Uebergang der Excitation in eine Depression, begleitet von einer Unsicherheit des Ganges und einer Abnahme der Sensibilität des Thieres beobachten; auch in diesem depressorischen Zustande

zeigte das Thier trotz seines ständigen Wackelns und Schwankens doch niemals ausgesprochene krampfartige Bewegungen, wohl aber zuweilen Zitterbewegungen einzelner Gliedern (Vers. III, X und XI). Dieses Depressionsstadium überlebten die Thiere selten (Vers. X), indem sie gewöhnlich späterhin in einen comatösen Zustand geriethen, der binnen 2—3 Tagen mit dem exitus letalis endete. Grössere Dosen Menthols versetzten das Thier von vornherein in einen depressorischen Zustand, dem keinerlei Symptome einer Erregung vorausgingen und der später wiederum mit einem zum Tode des Thieres führenden Sopor resp. Coma wechselte.

Indess muss hier auf 2 Symptome hingewiesen werden, die stets als Begleiterscheinungen des soporösen resp. comatösen Stadiums des Thieres beobachtet wurden und zwar die vollständige Aufhebung der Sensibilität und Reflexerregbarkeit und die auffallend spät eintretende Erlahmung der Herzthätigkeit.

Bemerkt zu werden verdient die Thatsache, dass Hunde auch dem Menthol gegenüber sich indifferent verhalten (Vers. XIV).

B. Wirkung des Menthols auf die Kreislaufsorgane.

b. Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. — m.	37	9,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen
2 „	38	9,0	Blutmischung gefüllt.
4 „	39	9,0	
6 „	39	9,0	Zusatz von 0,004 Menthol.
10 „	40	9,5	
15 „	40	9,5	
18 „	40	9,5	
22 „	39	9,5	
26 „	39	9,0	
28 „	42	9,0	
34 „	41	9,0	
36 „	41	9,0	Zusatz von 0,005 Menthol.
40 „	41	9,0	
42 „	41	9,0	

T.		P.	Q.	Bemerkungen.
	45 „	41	9,0	
6 h.	— „	40	9,0	Zusatz von 0,004 Menthol.
	2 „	42	9,0	
	4 „	40	9,0	
	6 „	41	9,0	
	8 „	40	9,0	
	12 „	41	9,0	
	15 „	42	9,5	
	17 „	42	9,0	
	20 „	41	9,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
	25 „	42	9,0	
	30 „	42	9,0	
	34 „	42	9,0	
	36 „	42	8,5	Zusatz von 0,01 Menthol.
	40 „	42	9,0	
	43 „	42	9,0	
	46 „	42	9,0	
	50 „	44	9,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
	54 „	44	8,5	Es sind Zitterbewegungen am Herzen wahrnehmbar.
	58 „	44	8,5	
7 h.	— „	44	8,5	
	4 „	44	8,5	Die Herzcontractionen nehmen an Energie ab.
	6 „	44	8,0	
	8 „	44	8,5	Zusatz von 0,02 Menthol.
	12 „	43	8,0	
	15 „	44	8,0	
	18 „	44	8,0	
	22 „	44	8,0	
	25 „	43	8,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise. Fast 2 Stunden bewahrte das Herz seine normale Leistungsfähigkeit trotz der immer neu hinzukommenden Mentholmengen. Als die Zusätze 0,058 g Menthol betrugen stellten sich allerdings zitternde Bewegungen der Herzmuskeln und eine verminderte Energie der einzelnen Herzcontractionen ein, doch waren keine bedeutenden Erlahmungssymptome sogar nach 0,078 g Menthol eingetreten.

Versuch II.

T.		P.	Q.	Bemerkungen.
5 h.	45 m.	38	5,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
	47 „	39	5,0	
	50 „	39	5,0	
	54 „	39	5,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
	56 „	39	6,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. — m.	40	6,0	
4 „	40	5,0	
8 „	42	5,0	
15 „	42	5,0	
20 „	41	5,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
30 „	43	5,0	
35 „	44	5,0	
40 „	43	2,0	Plötzlich beginnende Erlahmung der Herztätigkeit.
42 „	40	2,0	
44 „	35	1,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Das Herz, welches seine normale Thätigkeit anfangs unter dem Einflusse von Menthol nicht änderte, begann plötzlich zu erlahmen und wies alsbald kaum wahrnehmbare Contractionen auf. Diese Erscheinung ist um so auffallender, als nur 0,02 g Menthol hier zugesetzt wurden, während beim vorigen Versuche das Herz noch bei 0,078 g arbeitete.

Versuch III.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 45 m.	37	3,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen Blutmischung gefüllt.
47 „	37	3,0	
52 „	39	3,0	
55 „	39	3,0	
5 h. — „	39	3,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
5 „	39	3,0	
10 „	39	3,0	
13 „	39	3,0	
15 „	39	3,0	
20 „	39	4,0	
24 „	39	4,0	
26 „	39	3,5	
28 „	39	3,5	
30 „	38	4,0	Zusatz von 0,01 Menthol.
33 „	36	4,0	Die Herzcontractionen beginnen an Energie abzunehmen und werden alsbald kaum wahrnehmbar. Abbruch des Versuches.
36 „	36	4,5	
40 „	35	4,5	

Epikrise: Dieser Versuch, der behufs Entscheidung des grossen Unterschiedes im Verhalten beider ersten Beobachtungen angestellt wurde, fiel zu Gunsten der zweiten aus, da auch hier das ursprünglich gut arbeitende Herz nach dem Gesammtzusatz von 0,02 g Menthol plötzlich seine Leistungsfähigkeit einbüsste.

Versuch IV.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 5 m.	43	4,0	Der Apparat ist mit 50 ccm. der normalen
7 „	43	4,0	Blutmischung gefüllt.
10 „	42	4,0	
14 „	42	4,0	
16 „	42	4,0	Zusatz von 0,015 Menthol.
20 „	42	7,0	
25 „	42	7,0	
30 „	42	7,0	
35 „	42	7,0	
40 „	41	6,0	Zusatz von 0,015 Menthol.
45 „	50	5,0	Das Herz arbeitet unregelmässig.
50 „	48	6,0	
55 „	46	7,0	Das Herz schlägt wieder regelmässig.
11 h. — „	46	7,0	
5 „	44	7,0	
10 „	44	7,0	
15 „	44	7,0	
20 „	44	7,0	
25 „	44	7,0	
25 „	44	7,0	
33 „	46	7,0	Zusatz von 0,015 Menthol.
38 „	46	7,0	
45 „	46	7,0	
40 „	46	7,0	
55 „	46	7,0	
12 h. — „	46	7,0	Abbruch des Versuches.

Epikrise. Dieser Versuch zeigt ein abweichendes Verhalten von den 3 früheren; schon nach einem Zusatze von 0,015 g Menthol nahm die normale Herzthätigkeit bedeutend an Energie zu, was sich auch in einer stark vergrösserten, durch das Herz durchströmenden vergifteten Blutmenge kund gab. Die verstärkte Herzaction, die nur durch einige Minuten andauernde Unregelmässigkeit unterbrochen wurde, hielt sonst während des ganzen Versuches an, ungeachtet der später noch hinzugefügten 0,03 Menthol.

Ergebniss. Trotzdem diese Beobachtungen nicht bis in die Details einander gleich sind und die Versuche II und III mit den Versuchen I und IV sogar im anscheinend stroffen Gegensatze zu einander stehen, so ist doch eine sehr wichtige Erscheinung, die allen gemein ist, keineswegs zu verkennen. Diese letztere besteht in der grossen Resistenz des Herzens gegen ge-

ringe Mentholmengen, welche im Stande sind eher eine stimulirende Wirkung auf den Herzmuskel auszuüben. Einen genügenden Beweis für diese stimulirende Eigenschaft bietet uns die in den ersten 3 Versuchen wenig, im letzten aber sehr stark zunehmende Menge des in einer Minute durch das Herz durchströmenden vergifteten Blutes. Dagegen weist diejenige Mentholdose, welche für das Herz eben noch indifferent ist resp. dasselbe noch reizen kann, eine schwankende Zahl auf, die sich so auffallend in diesen Versuchen macht. So reichten schon 0,02 g Menthol aus, um das Herz in den Versuchen II und III paralytisch zu machen, während dagegen im Versuche IV das Herz noch bei 0,045 g vorzüglich arbeitete und im Versuche I sogar bei 0,078 g die Herzaction noch eine ziemlich starke war. Eine befriedigende Erklärung dieser sich widersprechenden Thatsachen vermag ich auf Grund der geringen Zahl der gemachten Versuche nicht zu geben.

c. Blutdruckversuche.

Versuch I.

Es wird eine Katze von 2400 g Körpergewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
10 h. 6 m.	140—160	192	
8 „	140—160	192	
10 „	140—160	192	
15 „	140—160	192	
20 „	140—150	204	Einführung von 2,0 g Menthol in den Magen.
25 „	140—160	204	
30 „	140—160	204	
35 „	140—150	204	
40 „	120—140	204	
45 „	120—140	204	
50 „	120—140	216	
55 „	120—140	216	
12 h. — m.	120—130	216	
5 „	110—120	216	
8 „	100—120	216	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
10 „	120—130	216	Einführung von 1,0 g Menthol in den Magen.
30 „	100—120	216	
35 „	100—120	192	
50 „	100—120	150	
55 „	120—130	150	
1 h. — „	120—130	150	
5 „	120—130	150	
10 „	120—130	150	Abbruch des Versuches.

Die Katze wird entfesselt und liegt sodann bewusst- und bewegungslos, die Sensibilität und Reflexerregbarkeit sind vollständig aufgehoben, die Respiration ist frei, das Herz arbeitet noch sehr gut. Wird die Katze angehalten auf dem Rücken zu liegen, so gerathen die Hinterpfoten in fortwährende klonische Zuckungen, die auch dann entstehen, wenn man sonst auf irgend eine Weise den hintersten Theil der Wirbelsäule einem Drucke aussetzt; die Vorderpfoten verhalten sich dabei passiv, indem sie nur ab und zu eine Mitbewegung aufweisen.

5 h. 20 m. Status idem.

8 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise: 3,0 g Menthol pro Kilo = 1,25 g bewirkten einen allmählichen Abfall des Blutdrucks von 140—100 mm. Hg., wobei die Pulsfrequenz im Gegentheil lange Zeit beschleunigt war.

Versuch II.

Eine Katze von 2800 g. Körpergew. Es wird ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuche verfahren.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 55 m.	120—140	132	
56 „	120—140	132	
57 „	120—140	132	
58 „	120—140	132	
12 h. — „	120—140	132	Einführung von 0,8 Menthol in den Magen.
2 „	120—140	132	
4 „	120—140	132	
6 „	120—140	132	
8 „	120—140	132	
12 „	130—150	132	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 15 m.	120—140	132	
20 „	120—140	144	
25 „	120—140	144	
30 „	120—140	156	Einführung von 2,0 g Menthol
35 „	120—140	156	in den Magen.
40 „	120—140	156	
45 „	120—140	168	
50 „	120—140	168	
55 „	110—130	168	
1 h. — „	110—130	180	
5 „	110—130	180	
10 „	100—110	180	
15 „	100—110	180	Abbruch des Versuchs.

Nach der Entfesselung zeigt die Katze ein trübes Bewusstsein, schwankt beim Sitzen und Gehen.

4 h. — m. Status idem.

4 h. 30 m. Die Katze liegt bewegungs- und bewusstlos, reagirt weder auf mechanische, noch auf elektrische Reize. Puls und Respiration gut.

9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe ergab wie im vorigen Versuche ausser einigen gerötheten Stellen in der Magen- und Dünndarmschleimhaut nichts Abnormes.

Epikrise: Dieser Versuch ist für die Wirkung des Menthols auf den Blutdruck sehr charakteristisch und im allgemeinen sehr instructiv. Es sind hier fast dieselben 2 Dosen wie im vorigen Versuche, nur in umgekehrter Reihenfolge applicirt worden und nun stellte sich auch ein umgekehrtes Verhalten des Blutdrucks ein: hier anfangs eine Constanz des Blutdrucks und nachher ein allmähliches Sinken desselben, im vorigen Versuche das entgegengesetzte Verhältniss.

Versuch III.

Es wird eine Katze von 4600 g Körpergewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht,

links die Vena jug. blossgelegt und mit einer Injectionscanüle versehen.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	140—180	192	
42 „	140—160	192	
44 „	160—180	192	
46 „	140—150	192	Injection von 0,1 g Mentholöllösung in die Vena jug.
50 „	140—160	192	
54 „	160—180	192	
56 „	150—170	192	
12 h. — „	150—170	192	
2 „	160—180	204	
5 „	160—180	204	
8 „	160—180	204	
10 m.	150—170	204	Injection von 0,05 g Mentholöllösung in die Vena jug.
12 „	140—160	192	
15 „	140—160	204	
20 „	140—160	204	
25 „	140—160	204	
30 „	140—160	204	
33 „	130—150	204	Injection von 0,05 g Mentholöllösung in die Vena jug.
40 „	140—160	204	
45 „	140—160	204	
50 „	140—160	204	
55 „	140—160	204	
1 h. — „	140—160	204	Abbruch des Versuchs.

Epikrise: 0,2 g Menthol in öliger Lösung, pro Kilo = 0,043 g direct ins Blut gespritzt erzeugten anfangs eine geringe Steigerung des Blutdrucks, der sich später bis zum Abbruche des Versuches, unveränderlich auf seiner ursprünglichen Höhe (wie vor den Injectionen) hielt.

Versuch IV.

Eine Katze von 2700 g Körpergewicht. Es wird ebenso wie im vorhergehenden Versuche verfahren.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. — m.	100—120	120	
2 „	90—110	120	
4 „	90—110	120	
6 „	90—110	120	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
8 „	100—120	138	Injection von 0,05 g Mentholöl-
9 „	100—110	138	lösung in die Vena jug.
12 „	100—110	138	
15 „	100—110	138	
17 „	100—110	138	
10 h. 18 m.	90—110	138	Injection von 0,05 g Mentholöl-
22 „	100—120	138	lösung in die Vena jug.
25 „	100—120	138	
28 „	100—120	138	
30 „	100—120	138	
33 „	100—120	138	
36 „	100—120	138	
38 „	90—100	138	Injection von 0,05 g Mentholöl-
44 „	100—110	138	lösung in die Vena jug.
46 „	100—120	138	
50 „	100—110	138	
55 „	90—100	150	Injection von 0,05 g Mentholöl-
11 h. — „	100—110	144	lösung in die Vena jug.
5 „	90—100	138	
10 „	90—100	138	
12 „	40—60	120	Injection von 0,1 g Mentholöl-
15 „	50—60	108	lösung in die Vena jug.
20 „	50—60	108	Die Katze ist fast unempfindlich,
25 „	50—60	108	tiefe Nadelstiche rufen keine
30 „	50—60	108	Reaction hervor.
35 „	50—60	108	
40 „	50—60	120	
45 „	50—60	120	
50 „	50—60	120	
55 „	50—60	120	
12 h. — „	50—60	120	Abbruch des Versuches.

Die Katze wird entfesselt; sie liegt bewegungs- und besinnungslos, die Sensibilität ist völlig herabgesetzt.

12 h. 10 m. Status idem.

12 h. 25 m. Die Katze kommt zum Bewusstsein, bewegt langsam den Kopf und macht sogar Versuche sich aufzurichten, was ihr misslingt; auch die Sensibilität restituirt sich, da die Katze auf mechanische Reize zu reagiren beginnt.

12. h. 45 m. Die Katze scheint aufgeregt zu sein, schreit fortwährend, versucht häufig aufzuspringen, fällt aber bald auf die Seite und kriecht dann rückwärts im Zimmer herum.

1 h. 10 m. Die Katze ist noch aufgeregt, kann schon sitzen, aber nicht gehen; doch gelingt es ihr zuweilen aufzuspringen, sie fällt aber dabei auf die Seite. Die Katze ist gegen mechanische Reize empfindlich.

8 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Die Magenschleimhaut ist an manchen Stellen stark geröthet, in der Schleimhaut des Dünn- und Dickdarmes sind reichliche Ecchymosen vorhanden. Im Pericardium ein reichliches Transsudat, die Lungen normal. Die ganze Oberfläche der Leber weist linsengrosse Haemorrhagien auf, die Nieren sind gleichfalls hämorrhagisch.

Epikrise. Diese Beobachtung stimmt vollständig mit den Resultaten früherer Versuche überein: so lange geringe Mentholmengen ins Blut gespritzt wurden, stieg sogar der normale Blutdruck ein wenig in die Höhe; sobald aber die applicirte Mentholmenge von 0,074 g, pro Kilo berechnet, durch eine neue Injection von 0,1 g Menthol überschritten wurde, fiel der Blutdruck plötzlich bedeutend herab.

Ergebniss. Die Art und Weise der Mentholwirkung auf den Blutdruck ist aus den übereinstimmenden Resultaten der vier nach dieser Richtung hin gemachten Versuche ganz unverkennbar und zwar blieb derselbe nach geringen Mentholdosen nicht nur unverändert, sondern wies überall eine Tendenz zum Steigen auf; dagegen wurde eine gewisse Gabe des Menthols überschritten, so gab sich ein allmähliches Sinken des Blutdrucks kund. Es drängt sich nun die berechtigte Frage auf, wodurch wird eben dieses Verhalten des Blutdrucks resp. sein Steigen und Abfall bedingt? Die Erörterung allgemeiner Gesichtspunkte über die Ursachen der Blutdrucksteigerung und Sinkens, welche schon beim „Borneol“ Platz fand, erscheint somit hier überflüssig. Es kann an dieser Stelle nur darauf hingewiesen werden, dass es vor allem unbedingt das vasomotorische Centrum sein müsse, dessen Reizung und nachträgliche Lähmung das verschiedene Verhalten des Blutdrucks bedingt. Die mit dem letzteren, wie wir schon oben gesehen haben (Versuche Lit. A., b.), Hand in Hand gehende Respiration, deren Charakter ebenfalls von dem

Zustande eines in der Med. obl. liegenden Centrums abhängig ist, spricht zur Genüge für die Richtigkeit unserer Annahme. Ob das Herz auch direct vom Menthol beeinflusst wird, dafür fehlen uns leider entsprechende Versuche, aber an Anhaltspunkten für eine derartige Behauptung mangelt es dagegen nicht. Wenn wir auch von einer Analogie mit dem Verhalten des Froschherzens am Williams'schen Apparate absehen wollten, so bliebe uns doch noch ein Paar beweiskräftiger Thatsachen, die für eine günstige Wirkung des Menthols auf das Herz sprechen, übrig. So weisen alle Beobachtungen eine lange Zeit anhaltende gesteigerte Pulsfrequenz nach der Einverleibung des Menthols auf, welche erst beim Sinken des Blutdrucks und auch dann verhältnissmässig wenig in Abnahme begriffen zu sein schien. Zweitens, einen zufälligen, aber nicht minder eclatanten Beweis liefert uns der Versuch XII (A., b.) wo das Herz sich bei der Section einer Katze als lebend erwies und sogar im ausgeschnittenen und zerschnittenen Zustande Contractionen der Muskelfasern zeigte. Bei einem „sectionsfertigen" Thiere ist es doch wohl gestattet so ein Herz als ein ultimum moriens zu bezeichnen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Wir haben im Vorhergehenden die gemachten Beobachtungen sowohl einzeln, wie auch in Gruppen zu schildern gesucht und wollen nun jetzt ein Gesammtbild derselben entwerfen. Vor allem ist der Unterschied zwischen Menthol und Borneol hervorzuheben. Während das letztere grundverschieden auf das Nervensystem der Kalt- und Warmblüter (ähnlich dem Campher) und fast egal auf die Circulationsorgane derselben wirkt, übt dagegen das Menthol einen nahezu identischen Einfluss auf beide Thierklassen aus. Dass das Menthol in geringen Mengen reizend auf das vasomotorische Centrum und das Herz, in grösseren aber lähmend auf dieselben einwirkt, ist schon oben zur Genüge betont worden; dagegen ist eine weitere Aneinandersetzung der durch das Menthol er-

zeugten Symptome seitens des Nervensystems, besonders der Säuger nothwendig. Der nach geringeren Mentholmengen entstehende Erregungszustand der Thiere und die nach grösseren Dosen folgende Depression der letzteren sind ja ohne Zweifel einer Alteration der Gehirnrinde, hervorgerufen durch eine anfängliche Reizung und eine nachträgliche Lähmung derselben, zuzuschreiben. Es entsteht nun die Frage, welche Region der Gehirnrinde von der Mentholwirkung befallen wird. Die motorische scheint es nicht zu sein, da wir niemals ausgesprochene Krämpfe an den Thieren beobachteten, was ja nach einer Reizung dieser Region zu erwarten wäre. Andererseits war der depressorische Zustand der Thiere von einer Anästhesie derselben begleitet, welcher Umstand eher eine für Alteration resp. Depression der psychischen Functionen des Gehirnes sprechen würde. Behalten wir weiter im Auge die wichtige Thatsache der Möglichkeit einer theilweisen Wiederkehr (unter Umständen vielleicht auch einer totalen) der willkürlichen Bewegungen der Thiere nach einem Stadium vollständiger Bewegungslosigkeit derselben (Katze vom Blutdruckvers. IV), — so können wir die letztere kaum als eine echte Paralyse annehmen. Bedenken wir schliesslich, dass der bewegungslose Zustand der Thiere auch mit einer Besinnungslosigkeit und totalen Anästhesie derselben verbunden war, welch' letztere sich allmählich mit der Wiederkehr der willkürlichen Bewegungen des Thieres restituirte und die Bewusstlosigkeit schwand, so spricht dieser Umstand gleichfalls mehr für eine nach grossen Mentholdosen entstehende Depression der psychischen Gehirnfunctionen resp. für eine Narcose der Thiere, als für eine Depression der motorischen Gehirnregion resp. für eine motorische Paralyse der Thiere. Alles oben gesagte gilt auch für Kaltblüter wie es uns deutlich die Froschversuche lehren. Bei den Mentholfröschen haben wir ausserdem eine curareartige Lähmung derselben ausschliessen können, ein Verhalten, welches sehr zu Gunsten einer hier vorliegenden Narcose spricht. Es geht also aus unseren Be-

obachtungen hervor, dass das Menthol sowohl Kalt- wie Warmblüter zu narcotisiren vermag und dass es lediglch von der Grösse der Mentholdose abhängt, ob die Thiere aus der Narcose erwachen, oder in derselben zu Grunde gehen.

Anhang.

Um die antemetische Wirkung des Menthols, die auf seiner reflexherabsetzenden Eigenschaft basirt, zu prüfen, stellte ich einige Versuche an Thieren mit Darreichung von Brechmitteln und nachträglicher Application von Menthol an. Das Brechmittel, dessen ich mich bediente, war ein Infus. Narcissi poetici. Dasselbe wirkt prompt und zwar tritt das Erbrechen bei einem Infus. ex 0,5 Narc. poet. binnen 20—30 Min. sicher ein. Diese Versuche ergaben, dass das Erbrechen, das nach dem Narc. poet. nie ausblieb, durch das Menthol in mässigen Dosen aufgehoben wurde. Diese Wirkung des Menthols konnte ich auch dank glücklichen Zufällen an Menschen prüfen und ergaben diese meine Versuche, die ich in zwei Fällen (einem Falle von chron. Magencatarrh mit Erbrechen und Durchfall und einem Falle von acutem Brechdurchfall) anzustellen Gelegenheit hatte, ein durchaus günstiges Resultat. Ich kann daher nicht umhin den pract. Aerzten die Anwendung resp. die Prüfung dieses Mittels zu empfehlen, da die Wirkung eine schnelle und dauernde ist und bin überzeugt, dass dasselbe in vielen Fällen wirken wird, wo die augenblicklich gebräuchlichen Antemetica im Stich lassen. Die Anwendung erwies sich nach folgender Vorschrift als rationell:

Rp. Menthol. 0,05
Ol. oliv. 0,2
Solve. d. in capsulis gelatinosis,

von denen ich 2—3 täglich nehmen liess. Es wirkt das Menthol auch zugleich gegen den bestehenden Durchfall, da die desinficirende Wirkung desselben im Darm zur Geltung gebracht

werden kann. Das erreicht man am besten, wenn man das Menthol in keratinisirten oder mit Schellak und Colophonium überzogenen Kapseln giebt (obducantur lacca e tabulis et colophonio), die im Magen nicht aufgelöst werden. Ich will noch hervorheben, dass bei keinem meiner Patienten nach Darreichung von Menthol in dieser Form sich unangenehme Sensationen etwa im Rachen oder in der Magengegend bemerkbar machten und dass dasselbe sehr gut vertragen wurde, während bei der Ordination des Menthols in Pillenform Schmerzen in der Magengegend auftraten. Ich führe das darauf zurück, dass bei Anwendung von Pillen sehr leicht sich die Wirkung des Menthols auf eine Stelle des Magens concentrirte, während das Oel sich leichter vertheilt und somit milder wirkt.

VI.

Pfefferminzöl (Ol. Menth. pip.).

1. Historisches.

Das getrocknete Kraut von Mentha piperita L. liefert bei der Destillation mit Wasserdämpfen ein ätherisches Oel, das sogenannte Ol. Menthae piperitae aethereum, dessen Qualität und Quantität von der Art der Mentha und ihrer Form abhängt. So liefert die am meisten in England wild wachsende Pflanze ein sehr wenig geschätztes Pfefferminzöl, während das beste Oel aus den cultivirten Mentha-Arten gewonnen wird. — Die behufs der Oelgewinnung in Deutschland, Frankreich, Russland und Nordamerika cultivirten Pfefferminzarten sind einander sehr ähnlich und obwohl mit eigenen Namen versehen, sind sie doch nur Abarten von Mentha silvestris L., Mentha aquatica L. und Mentha arvensis L. Die durch besonders kräftigen Geschmack ausgezeichneten chinesischen und japanischen Minzen sollen nur Varietäten einer am meisten unserer M. arvensis ähnlichen Art sein. — Eine botanisch genau bestimmte Art piperita giebt es demnach nicht, denn der für sie characteristische, kühlende Pfefferminzgeschmack und nicht minder eigenthümliche Geruch kann sich unter Umständen auch in anderen Arten und Formen entwickeln (z. B. bei Mentha Pulegium).

Nur dieser letztere Umstand und auch die äusserliche Aehnlichkeit der vielen vorhandenen Menthavarietäten kann die Ursache gewesen sein, dass, trotzdem die Minzen zu den ältesten Culturpflanzen gehören, die Pfefferminze im Mittelalter nicht gekannt oder jedenfalls wenig von anderen Arten unterschieden

worden ist. — Heutzutage heissen dagegen im Volksmunde alle durch ihren eigenartigen Geruch characterisirten Minzen „Pfefferminz".

Nur durch die Errungenschaften der neuen Chemie sind wir in den Stand gesetzt worden, die verschiedenen Mentha-Arten näher praecisiren zu können. Die letzteren enthalten bekanntlich alle ein ätherisches Oel, welches nach den neuesten chemischen Untersuchungen aus sauerstofffreien und aus einem sauerstoffhaltigen Kohlenwasserstoff besteht[1]). Dieser letztere Sauerstoffantheil, anders Stearopten genannt, ist eben in verschiedenen Mentha-Arten verschieden und dient somit als Unterscheidungsmerkmal zwischen denselben. So enthält beispielsweise das ätherische Oel der Mentha piperita ein Stearopten von der Zusammensetzung $C_{10}H_{18}O$, genannt Menthol, das ätherische Oel der Mentha crispa dagegen ein Stearopten $C_{10}H_{14}O$, genannt Carvol, während das Stearopten des Oeles von Mentha Pulegii, Pulegon genannt, von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}O$ ist. — Auf diese chemischen Angaben uns stützend, bezeichnen wir als Mentha pip. all' diejenigen Mentha-Formen, die Menthol enthalten.

Die Pfefferminzblätter gehören seit den ältesten Zeiten zu den populärsten Arzneimitteln.

Schon im Papyrus Ebers[2]), dessen Abfassung sein Entdecker auf das 16. Jahrhundert vor Chr. bezieht, befindet sich die Mentha als Bestandtheil vieler gegen „Kopfschwäche" empfohlenen Recepte.

Dank der weit fortgeschrittenen Erforschung ägyptischer Alterthümer wissen wir auch thatsächlich, dass die Aegypter diese Droge besassen. So entnahm Maspéro im Jahre 1887 aus einem Grabe in Abd-el-Quarnah (XX—XXVI Dynastie, 1200—600 v. Chr.) einige vegetabilische Fragmente, deren Identität mit Mentha pulegium Schweinfurth auf

---

1) Siehe unten.

2) Papyros Ebers. Das älteste Buch über Heilkunde, von Dr. Joachim, Berlin, 1890.

Grund genauer makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen feststellen konnte [1]).

In Japan und China, der Heimath der an Mentholgehalt reichsten Pfefferminzen sind die dort so genannten Hakuka und Po-ho [2]) schon im grauen Alterthume im grossen Rufe als Analgeticum gewesen. — Aber nicht nur die Pfefferminze, sondern auch die anderen Minzen, wurden von Aerzten und vom Volke in früheren Zeiten zu Heilzwecken angewandt.

So finden wir in der Pharmacopoea universalis von 1840 neun Mentha-Arten angezeigt von denen es dort heisst [3]): „alle diese Pflanzen sind mehr oder weniger reizend, die wirksamste unter allen ist die Pfefferminze."

In seinem umfang- und inhaltsreichen systematischen Handbuche der Arzneimittellehre giebt Strumpf [4]) 29 Formen von Mentha an, sagt aber, indem er die Mentha piperita beschreibt, Folgendes: „eine nähere Bestimmung der von den Alten benutzten Mentha-Arten ist aus den fragmentarischen Angaben ihrer Werke misslich. Allgemein aber wurde eine Gartenminze gesammelt, *μινθα*, *μίνθη*, des Wohlgeruches wegen *ἡδύοσμος* näher bezeichnet oder für sich *ἡδύοσμον* genannt." Allerdings lesen wir beim selben Autor nur zwei Seiten weiter folgende Stelle über Mentha crispa: „der ausgezeichnete Geruch und das wilde Vorkommen dieser Pflanze im spartanischen Gebiete lässt auf ihre vorzugsweise Benutzung bei den Alten schliessen, und die überlieferten Erfahrungen über *μίνθα* überhaupt und *ἡδύοσμον* insbesondere auf mentha crispa beziehen" ... Wir verzeihen diesem Autor seine sich theilweise widersprechende Meinung, denn er spricht doch von einer „vorzugsweisen Benutzung" der Mentha crispa, — um so mehr als eine andere Autorität und zwar der

1) Woenig, Die Pflanzen im alten Aegypten, Leipzig, 1886, p. 236.
2) Siehe „Menthol".
3) Pharmacopoea universalis, Weimar, 1840, Bd. III, p. 185.
4) Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, 1848, Bd. I, p. 623,

Uebersetzer des Paulus Aegineta, Francis Adams [1]) in seinem Commentary zur Mittheilung von Paulus über ἡδύοσμον, folgendes sagt: „wir zögern keinen Moment, diese Worte (von Paulus), gleich anderen Commentatoren, der Mentha sativa zuzuschreiben."

Unsererseits zweifeln wir ebenfalls keine Minute, uns der Meinung des hervorragenden Kenners der Geschichte der Drogen, Flückiger, in dieser Frage anzuschliessen, der überhaupt dahingestellt sein lassen will, welche Arten die alten Griechen unter μίνθη, ἡδύοσμον, σισύμβριον, die Römer unter mentha verstanden haben [2]). — Wir werden daher in der folgenden historischen Uebersicht der therapeutischen Verwendung der Minzen keine bestimmte Art derselben im Auge halten, vielmehr diejenigen Indicationen anführen, in welchen die Alten „Mentha" anwandten.

Da die μίνθα auch als Speise gebraucht wurde, so sagte Hippokrates ihr häufiger Genuss sollte den männlichen Samen verdünnen, dass er ausfliesse, keine Erectionen mehr entständen und der Körper in Schwäche verfiele.

Aristoteles schliesst sich der Meinung des Hippokrates an und berichtet zugleich, dass der Genuss der μίνθη in Kriegszeiten verboten war.

Celsus empfiehlt die Mentha bei Wassersucht, Schwindsucht, Krankheiten der Milz und des Uterus und auch bei Zahnschmerzen.

Dioscorides scheint die Mentha am besten gekannt und auch den grössten Gebrauch aus ihr gemacht zu haben. Er sagt, sie besitze erwärmende, adstringirende und trocknende Eigenschaften und bringt daher mit Essig getrunken Hämorrhagien zum Stehen, sie soll auch die runden Würmer tödten.

---

1) Francis Adams, The seven Books of Paulus Aegineta, translaed from the Greek. With a commentary, embracing a complet view of the knowledge possesed by the Greks, Romans and Arabians on all subjects connected with medicine and surgey. 3 vol. (The Sydenham Society). London 1844. Simples, p. 127.

2) Rinne, Das vom pharmakologischen Standpunkte aus Wesentlichste aus Scribonii Largi „Compositiones". Diss. Dorpat, 1892, p. 63.

Die Mentha rufe nach demselben Autor ein Wollustgefühl beim Manne hervor, dagegen hebt sie beim Weibe die Conception auf, wenn sie mittelst eines Pessars vor dem Coitus in der Scheide applicirt wird. Weiterhin soll nach Dioscorides die Mentha das Schluchzen und Erbrechen hemmen, die Cholera verhüten, falls sie schluckweise mit Granatrindengerbsäure (Acid. pomegranate, Adams) genommen wird. Dioscorides empfiehlt auch die Mentha in äusserlicher Application in Fällen von Kopf-, Brust- und anderen Schmerzen. Schliesslich, bemerkt dieser Autor, dass Milch, in welche man Minzblätter gelegt, nicht gerinne, auch keinen Käse abscheide.

Plinius sagt vom Safte der Mentha: „illinitur et temporibus in capitis dolore," und Scribonius Largus kennt ebenfalls ihre äusserliche Verwendung, da er bei nervösen Kopfschmerzen Umschläge von Acetum Menthae empfiehlt.

Galenus stimmt bezüglich der blutstillenden Wirkung der Mentha mit Dioscorides überein und sagt wie dieser, sie sei ein gutes Anthelminticum und Aphrodisiacum.

Aëtius scheint die Absicht gehabt zu haben, die widersprechenden Meinungen seiner grossen Vorgänger (Hippocrates und Aristoteles einerseits, Dioscorides und Galenus andererseits) bezüglich der Wirkung der Mentha auf die Geschlechtsfunctionen in Einklang zu bringen, indem er sagt, „die Mentha erzeuge allerdings viel Samen, derselbe sei aber von schwächlicher Natur."

Paulus Aegineta sagt die Mentha bewirkt ein Wollustgefühl, sie ist auch bitter und tödtet daher Darmwürmer.

Die arabischen Gelehrten schlossen sich ganz

Anmerk. Besondere Indicationen schreiben die Alten allerdings dem γλήχων resp. pulegium zu (von pulex, denn sein Gebrauch sollte die Flöhe vertreiben). Diese Mentha pulegii (die ihrem Geruch und Geschmack nach mit der Mentha pip. die grösste Aehnlichkeit besitzt) soll nach Dioscorides und Plinius die dicken und zähen Feuchtigkeiten aus den Lungen durch Sputa entfernen, die Menses fördern, die Lochien, selbst den Fötus austreiben, deshalb die Geburt erleichtern, man bediene sich ihrer auch bei Ekel und Magenschmerzen, auch äusserlich bei Entzündungen und Pruritus.

den Meinungen von Dioscorides und Galenus bezüglich der Wirkungen und der therapeutischen Anwendung der Mentha an.

Der grosse culturelle Einfluss, den die Araber in Persien ausgeübt haben ist auch aus dem „liber fundamentorum pharmacologiae“ des berühmten persischen Gelehrten Abu-Mansur-Muwaffak ersichtlich, dessen Ansichten über die Mentha mit denen der arabischen Schule und somit auch mit denen von Dioscorides und Galenus übereinstimmt. Aber auch der indische Einfluss, unter dem sich der Perser bekanntlich infolge seiner wissenschaftlichen Reise nach Indien befand, macht sich in seinem Werke geltend; Abu-Mansur scheint auch mit der griechischen Literatur vertraut gewesen zu sein, denn in seiner Beschreibung der Mentha citirt er auch die Meinung von Paulus über dieselbe. Die vollständige und erschöpfende Beschreibung vieler Drogen, die Abu-Mansur wie keiner vor ihm in seinem Buche uns bietet, legt einen genügenden Beweis für seine grosse und vielfache Belesenheit in verschiedenen Literaturen ab.

Die Minze, heisst es in seinem Werke, ist heiss und trocken. Man unterscheidet drei Arten von Mentha: eine auf Bergen wachsende, eine an Flüssen wachsende und eine Gartenpflanze. Die auf Bergen wachsende Mentha heisst Fûjanadsch-i Dschabal, die an Flüssen wachsende Hirazmai und die Gartenpflanze nennt man Naʿ-naʿ. Trotz der Bestrebungen Abu-Mansur's die fremden Drogennamen ins Persische zu übersetzen, sind doch manche unzweifelhaft semitische Pflanzennamen unverändert geblieben. Der vom Perser für die Gartenzweige gebrauchte Namen naʿ-naʿ findet sich schon im jerusalem. Talmund (Schabb. VII, 10), wo er נענע = naʿnaʿ heisst, entstanden augenscheinlich durch Reduplicat. des Verb. נע + נע = naʿ + naʿ, welches bedeutet: sich bewegen, wackeln wie ein Trunkener (Gen. Cap. 4, 12; Jes. 24, 20) [1]). Ein zweiter von Abu-Mansur erwähnter Name pûdene (h) soll nach Schlimmer Mentha Pulegium be-

1) Steinberg, Hebräisches und chaldäisches Wörterbuch, Wilna, 1878 (Russisch).

deuten, was ebenfalls ganz gut mit dem talmudischen פודנג = pûdeneg = γλήχων übereinstimmt [1]).

Dieses Wort ist wahrscheinlich aus dem Verb. פוח = pûch (anblasen, verdunsten) und דונג = doneg (Wachs, Harz) zusammengesetzt und würde also verdunstendes, flüchtiges Harz (Oel) bedeuten, welches in der That in dieser Pflanze vorhanden ist. Vielleicht stammt auch der erste Theil dieses Namens vom Verb. פוק = pûk (schwanken, wackeln) ab und würde er dann in Uebersetzung wackelndes resp. Wackeln verursachendes Harz (Oel) heissen. Im Talmud werden noch andere Benennungen für die Minze erwähnt, was darauf hinweist, dass schon zu jener Zeit verschiedene Minzen bekannt waren. So heisst die Krauseminze [2]) (Schebiit 7, 1) דנדנה = dan-dena, welches Wort durch Metathesis von נדנד = nad — nad entstanden ist, welches seinerseits das reduplic. Verb. נד + נד = nad + nad ist. Das Verb. nad bedeutet ebenfalls: schwanken, wackeln, herumstreichen (Gen. 4, 12. Jes. 24, 20). Die Minze wird im Talmud (Ukzin I) auch אמיתא = amitho genannt, welches Wort sich vielleicht vom Verb. מוש = mûsch: sich rühren, bewegen, ableiten lässt (denn das hebr. ש = Schin kann mit dem chaldäischen ת = Taw wechseln). Zusammen mit den obenerwähnten Benennungen der Minze „dan-dena“ und „amitho“ wird im Talmud (Schebiit 7, I) ein Pflanzenname לוף השוטה = lof-haschote angetroffen, der von den Gelehrten und den jüdischen Commentatoren des Talmuds verschieden gedeutet wird. Immanuel Löw bezweifelt die Verwandtschaft dieser Pflanze mit der „Minze“, während Levy unter diesem Namen eine Lauchart versteht und zwar „den närrischen Lauch“ [3]), weil seine Blätter breit sind und sich „dahin und dorthin“ wenden. Diese letztere Erklärung befrie-

1) Immanuel Löw, Aramäische Pflanzennamen, Leipzig, 1881.

2) Levy, Neuhebräisches und chaldäisches Wörterbuch. Leipzig 1876 bis 1889, IV Bände.

3) Levy's Uebersetzungen des „lof-haschote“ durch „närrischer“ Lauch ist wörtlich, denn „haschote“ heisst im hebräischen „Narr“, bezeichnet also einen Menschen, dessen Verstand, Ideen „hin und her gehen“, dessen Gedanken verrückt sind.

digt nicht, denn „dahin und dorthin“ sich bewegen kann eine jede Pflanze; vielleicht aber ist hier die Bewegung der Pflanze nicht im passiven, sondern im activen Sinne zu verstehen und somit unter dem Worte „haschote“, welches vom Verb. שוט = schot: hin und her gehen, herumstreichen stammt, — einen „dahin und dorthin“ bewegenden „Lof“ zu verstehen.

Den „Lof“ selbst sind wir geneigt aus seiner Nachbarstellung im Talmud mit zwei unzweifelhaften Menthaarten gleichfalls als eine „Minze“ zu deuten. Wir ersehen aus den hier angeführten talmudischen Benennungen, von denen die beiden ersten „naʿnaʿ“ und „dan-dena“ unzweifelhaft Minzenarten zukommen, die zwei letzteren wahrscheinlich dieselben Pflanzengattungen bezeichnen, dass diese Namen allesammt eine „Bewegung“ (im activen oder passiven Sinne) bedeuten.

Ein solches Zusammentreffen der Namen mit der factischen Wirkung der Minzen kann unmöglich einem Zufall zugeschrieben werden; vielmehr muss angenommen werden, dass die semitischen Völker die Minzen und ihre Wirkung gut kannten.]

Die beste Bergpflanze, schreibt Abu Mansur weiter, ist wohlriechend, kleinblättrig, wirkt trocknend und stark verdünnend und nützt gegen dicke und klebrige Säfte, welche sich in der Brust und den Lungen ansammeln, indem sie dieselben mit Leichtigkeit herausbefördert. Sie wirkt auch menstruationsbefördernd; Die an Flüssen vorkommende Minze ist stark heiss und trocken: der Saft mit Honig eingenommen, wirkt stark erwärmend und diaphoretisch, nützt gegen das bei periodischem Fieber vorkommende Gliederreissen, wenn man ihn mit Wasser trinkt. Aeusserlich bei feuchtem Körper stark eingerieben, beseitigt er das Frösteln; auch bei ischiadischen Schmerzen ist er von Nutzen, wenn man ihn auf die Hüfte applicirt, da er das tiefliegende Leiden nach aussen zieht und die Gelenke erwärmt. Er befördert die ausgebliebene Menstruation, wenn man ihn mit Wein trinkt, auch in die Scheide eingeführt, verursacht er dieselbe Wirkung. Die Mentha in Wein gekocht und auf eine lepröse Körperstelle applicirt, bringt grossen Nutzen, besonders wenn sie frisch ist. Der Saft treibt die Spul- und Bandwürmer ab, nützt gegen Schwer- und Kurz-

athmigkeit, und das Wasser in welchem sie gekocht wird, ist, mit Honig getrunken, bei Gelbsucht von Nutzen, da sie die Leberverstopfung öffnet. Diese Eigenschaft ist bei Bergpflanzen am meisten ausgesprochen. Paulus sagt[1]), dass der Saft äusserlich angewendet, die schwarzen Gesichtsflecke beseitig, den Teint verschönere und gegen Bisse der giftigen Thiere wirke, da er die Gifte aus Bisswunden herausziehe, ins Ohr geträufelt, den hineingekrochenen Wurm tödte und innerlich eingenommen oder in die Scheide eingeführt, zur Fehlgeburt führe.

Die Pfefferminze, setzt Abu-Mansur fort seine eigene Beschreibung, — ist heiss und trocken, besitzt aber übermässige Feuchtigkeit, wodurch sie die Lust zum Coitus vermehrt. Mit Essig gegessen beseitigt sie die Uebelkeit, Erbrechen und Singultus, unterdrückt das Blutspeien und tödtet die Würmer. Sie ist heiss und trocken am Ende des zweiten Grades, beseitigt das Fieberfrösteln, schadet aber der Galle, indem sie ihre Menge vermindert. Die beste Pfefferminze ist die frische, wovon die Dosis anderthalb Dram-sang (6 g) ist.

So genau und ausführlich schildert die medicinische Verwendung der Mentha ein Mann der im 10 Jahrhunderte n. Chr. lebte. Die bei Abu-Mansur vor 9 Jahrhunderten angezeigten Indicationen beginnen sich Bahn zu brechen auch in der neuesten Therapie trotz der unverdienten Gleichgiltigkeit, mit der sich unsere Pharmakologie der alten gegenüber verhält.

Wir möchten zum Schluss unserer historischen Uebersicht nicht unerwähnt lassen die Worte eines holländischen Gelehrten[2]) des vorigen Jahrhunderts, — die lauten: „aquae salviae, menthae, melissae, rorismarini, sanguinis colorem intense floridum, et substantiam ejus fluidiorem reddunt[3]).“

---

1) Abu Mansur citirt hier den Paulus Aegineta.

2) Thoma Schwencke. Haematologia sive sanguinis historia. Hagae, 1743, p. 188.

3) Näheres über die ältere Literatur der „Mentha“ siehe in d. oben citirten systematischen Arzneimittellehre von Strumpf.

2. Chemisches.

Die ätherischen Oele gewinnt man bekanntlich zumeist durch Destillation, seltener durch Extraction, Infusion, Absorption oder Pressen. Einige sind in den Pflanzen nicht fertig gebildet, sondern entstehen erst nach Einwirkung eines Fermentes z. B. Senföl, Bittermandelöl. — Was das Pfefferminzöl anbetrifft, so ist schon oben erwähnt worden, dass es die cultivirte Mentha piperita ist, welche bei der Destillation mit Wasserdämpfen durchschnittlich 1 % ätherisches Oel liefert. Die Qualität des dargestellten Oeles hängt nicht nur von der Culturform der Mentha piperita ab, sondern auch von der Beschaffenheit des betreffenden Materiales und den benutzten Pflanzentheilen. So liefern z. B. Blätter und die blühenden Zweigspitzen ein wesentlich feineres Oel, wenn vor der Destillation die Stengel und die beschädigten Blätter, sowie beigemengtes Unkraut davon sorgfältig entfernt werden. Je nach dem Ursprunge und der dadurch zum Theil bedingten verschiedenen Qualität unterscheidet man im Handel englisches, amerikanisches, deutsches, japanisches und chinesisches Pfefferminzöl. Von diesen Oelen ist das englische und zwar besonders das Mitchamöl, das Lincolnshireöl und Cambridgeöl seiner Feinheit wegen am meisten geschätzt. Das amerikanische Pfefferminzöl ist viel reicher an Menthol und eignet sich besonders zur Gewinnung desselben. Am meisten Menthol enthalten das chinesische Po-ho-öl und japanische Hakukaöl. Das in hohem Preise stehende Pfefferminzöl wird zuweilen mit einem billigen Surrogat, welches von verschiedenen verwandten Labiaten wie Mentha Pulegium, Pulegium Micranthum und Hedeoma pulegioides abstammt und Poleiöl genannt wird, gemischt. Dasselbe, welches entsprechend seiner Heimath, unter verschiedenen geographischen Benennungen in den Handel kommt, ist dem Pfefferminzöl an Geruch und Geschmack sehr ähnlich und wird daher auch als Verfälschungsmittel des letzteren angewandt; es unterscheidet sich nur das Poley von Pfefferminzöl, wie schon oben bemerkt, dadurch, dass es kein Menthol, son-

dern ein dem Laurineen-Campher ähnliches Stearopten $C_{10}H_{16}O$, Pulegon enthält [1]).

Es sind der Verfälschungen wegen auch verschiedene Methoden zur Beurtheilung des Werthes eines Pfeffermünzöles vorgeschlagen worden. Indem wir auf die Lehrbücher der organischen Chemie bezüglich der in dieser Richtung gemachten Vorschläge verweisen, möchten wir doch 2 neue Prüfungsmethoden nicht unerwähnt lassen. So hat Polenske nachgewiesen, dass Pfefferminzöl, welches längere Zeit dem Sonnenlichte ausgesetzt war, die Fähigkeit verliert, mit Säuren Farbenreactionen zu liefern. Die Pharmacopoea Nederlandica III fordert daher als Identitats-Reaction für Pfefferminzöl, dass ein Gemisch von 5 Tropfen desselben mit 20 Tropfen Eisessig allmählich eine dunkelblau kupferartig fluorescirende Färbung annehmen soll. Die rühmlichst bekannte Firma Schimmel et Co. in Leipzig [2]) machte dabei die interessante Beobachtung dass die Bildung des Farbstoffes auf einem Oxydationsvorgang beruht, und dass dieselbe bei Luftabschluss nicht eintritt. Füllt man z. B. mit der Mischung von Pfeffermünzöl und Eisessig ein kleines Fläschchen vollständig an und verschliesst dasselbe mit einem Kork, so färbt sich die Flüssigkeit kaum sichtbar bläulich. Die Intensität der Färbung nimmt jedoch selbst bei tagelangem Stehen nicht zu, öffnet man nun das Fläschchen und lässt so die Luft zutreten, so färbt sich das Gemenge allmählich dunkler und erscheint im auffallenden Licht schön kupferartig fluorescirend. Das Japanische Pfefferminzöl soll auffallender Weise der Farbenreaction wenig unterliegen.

Die zweite Methode zur Bestimmung der Qualität der im Handel vorkommenden Pfefferminzöl-Sorten ist die von Andres [3]). Derselbe empfielt die Jodmenge zu bestimmen, welche nach 24 stündigem Stehen vom betreffenden Pfefferminzöl gebunden wird und zwar soll die Jodzahl um so niedriger auffallen, je reicher das Oel an Menthol ist, oder was nach Andres gleich

1) Jahresbericht der Pharmacie, Göttingen, 1892, p. 458.
2) Bericht von Schimmel et Co. in Leipzig, October, 1890, p. 38.
3) Andres Pharmac. Ztschr. f. Russl. 1891, 417.

ist, je höher die Qualität des Oeles ist. Auf diese Weise soll man Verfälschungen des Pfefferminzöles mit anderen nachweisen können (selbstverständlich wenn wir die von verschiedenen Pfefferminzölen gebundene Jodmenge als bestimmt voraussetzen).

Das reine unverfälschte Pfefferminzöl bildet ein farbloses oder blass gelbliches oder blass grünliches dünnflüssiges Liquidum von durchdringendem eigenartigem Pfefferminzgeruche und brennend-kampherartigem, gleichzeitig das Gefühl von Kälte auf der Zunge verursachenden Geschmacke. Sein spec. Gewicht schwankt bei 15° C. zwischen 0,900 und 0,905. Es löst sich in einer gleichen Menge Alcohol von 90 %. Der polarisirte Lichtstrahl wird durch das Pfefferminzöl je nach der Handels-Sorte in verschieden starkem Maasse nach links abgelenkt. Der Zusammensetzung nach gehört das Pfefferminzöl zur Reihe der sauerstoffhaltigen ätherischen Oele und besteht somit aus einem flüssigen, verschiedene Terpene enthaltenden Antheile und aus einem sauerstoffhaltigen campherartigen Körper, Menthol $C_{10}H_{18}O$ [1]).

Es ist durch Wallach's Untersuchungen klargestellt worden, dass die Terpene, welche häufig in sehr grosser, die übrigen Bestandtheile überwiegenden Mengen in den ätherischen Oelen vorkommen, durchaus nicht, wie man früher annahm, die Träger des eigentlichen riechenden Elementes der Oele sind, sondern dass die riechende Eigenschaft anderen in den ätherischen Oelen vorhandenen Körpern zukommt. Früher wurden aber die ätherischen Oele gerade um ihres Geruches wegen als Geruchs- und Geschmackscorrigentia angewandt, sowohl in der Pharmacie als auch in der Liqueurfabrication und Conditorei.

Den neuesten chemischen Untersuchungen zufolge stellte sich die Firma Heinrich Hänsel in Pirna zur Aufgabe die Terpene aus den aetherischen Oelen zu entfernen und somit die letzteren bezüglich ihrer Geruchs- und Geschmackseigenschaften noch concentrirter und intensiver zu machen. Diese „terpenfreien ätherischen Oele“ (Olea aetherea sine terpeno) oder

1) Ueber die in ätherischen Oelen vorhandenen Terpene und Campher siehe: Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Jahrg. XXI, p.p. 145 u. 457, 1888; Jahrg. XXIV, p. 3373, 1891 (Brühl) und Jahrg. XXIV, p. 1525, 1891 (Wallach).

auch „patentirte ätherische Oele“ genannt, haben nicht nur einen angenehmeren Geruch und Geschmack als die entsprechenden terpenhaltigen Oele, sondern unterscheiden sich von diesen gleichfalls durch ihr höheres specifisches Gewicht und grössere Löslichkeit in verdünntem Alcohol und Wasser. Das auf diese Weise von der Firma H. Hänsel dargestellte Ol. Menthae pip. sine terpeno soll ein flüssiges Menthol sein, das sich in Bezug auf die Feinheit seines Geruches sehr von dem krystallisirten japanischen unterscheidet [1]).

3. Therapeutische Anwendung des Pfefferminzoels.

Das Pfefferminzöl nimmt in der modernen Therapie vorläufig einen sehr bescheidenen Platz ein; es unterliegt aber keinem Zweifel, dass dasselbe wie die übrigen ätherischen Oele, mit der näheren Kenntniss ihrer immer noch wenig erforschten chemischen Natur und physiologischen Eigenschaften, auch eine grössere therapeutische Verwendung finden wird.

Wie vor Jahrhunderten, vielleicht Jahrtausenden, so werden auch noch heute seine schmerzstillenden, antispasmodischen und antiseptischen Wirkungen ausgenutzt.

Als erster begeisterter Anhänger und Verkünder der grossartigen analgesirenden Wirkungen des Ol. Menth. pip. war Delioux de Savignac [2]), der das Oel sowohl innerlich bei Cardialgien und Enteralgien, als auch äusserlich bei den verschiedensten Neuralgien anwandte. Ebenso empfiehlt Brame [3]) das Pfefferminzöl als Verbandmittel bei Verbrennungen. Die verbrannte Stelle wird in kaltes Wasser getaucht und darauf mit Pfefferminzöl bestrichen, der Schmerz soll momentan vergehen.

Auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen zieht

1) Pharmaceutische Centralhalle, 1888, Nr. 25.

2) Delioux de Savignac. Artikel Menthe in Dictionnaire encycloped des sciences méd. II, Serie 6. 5. 771—785. Cit. n. Langgaard.

3) The Lancet, Jan. 1885.

Braddon[1]) das Ol. Menth. pip. allen übrigen bekannten antiseptischen Mitteln bei Operationen an Menschen vor. Derselbe Autor versuchte, das Pfefferminzöl bei Phthisis pulmonum inhaliren zu lassen und giebt an, in einigen älteren Fällen eine symptomatische Besserung, in einem anderen frischen Falle von Lungenschwindsucht sogar ein Schwinden der Tuberkelbacillen beobachtet zu haben. Im Allgemeinen gehört doch gegenwärtig das Pfefferminzöl eher der Volksmedicin, als dem Arzneischatze des Arztes an.

4. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Pfefferminzöles.

Das im Vergleich mit anderen ätherischen Oelen bezüglich seiner physiologischen Eigenschaften gut gekannte Pfefferminzöl lässt dennoch Vieles in dieser Richtung zu wünschen übrig und sind weitere Untersuchungen nothwendig. Die ersten experimentellen Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen der ätherischen Oele rühren von Binz und seinen Schülern her.

So prüfte H. Meyer[2]) auf Binz's Veranlassung die von Hirt gefundene Thatsache, dass mehrere officinelle Präparate, besonders die ein ätherisches Oel enthalten, wie z. B. Myrrhentinctur, die Menge der im Blut kreisenden farblosen Zellen zählbar vermehren — und konnte die Hirt'schen Angaben für die meisten Substanzen mit nur einer einzigen Ausnahme bestätigen. Diese Ausnahme machte eben das Pfefferminzöl, welches ein abweichendes Verhalten von den von Meyer untersuchten Terpentinöl, Campher, Campher-Cymol, Zimmtöl und Fenchelöl zeigte — welch' alle die Zahl der farblosen Blutzellen im Kreislaufe vermehren, während das Pfefferminzöl sie vermindert. Meyer erklärt sich diesen Vorgang auf folgende Weise: „man kann sich denken, sagt er, dass die vom Magen verdunstenden Substanzen excitirend in der kleinen Menge auf die weissen Zellen der Malpighi'schen

1) The Lancet, 17 a. 24 March, 1888.
2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. V, 1876, p. 109.

Körperchen der Milz wirken. Diese würden sich dadurch eher von ihrer Umgebung losreissen". Einen anderen Grund der von ihm beobachteten Erscheinung sucht Meyer in der gefässerweiternden Wirkung der untersuchten flüchtigen Substanzen, indem er sagt: „werden nun durch deren Dämpfe in der Milz die Capillaren, welche die Malpighischen Körperchen dicht umschliessen, erweitert, so bieten ihre Wandungen den in den Blutkreislauf eintretenden Zellen weniger Widerstand dar. Hiermit stimmt überein, dass das einzige ätherische Oel, welches die Gefässe der Mundschleimhaut verengert, das Ol. Menth. pip. nicht nur keine Vermehrung der weissen Blutzellen darbietet, sondern deren Zahl sogar etwas vermindert." Dieser Erklärung stimmt Binz selbst auch bei.

Die Angaben von Binz und Meyer über das abweichende Verhalten des Pfefferminzöles anderen aetherischen Oelen gegenüber wurden von Marcuson[1]) bestätigt, welcher gleichfalls fand, dass Injectionen von Pfefferminzöl in's Gefässsystem die Zahl der darin circulirenden farblosen Blutzellen vermindern; allerdings beobachtete Marcuson bei subcutanen Injectionen des Oeles eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen, was er auf die durch die Injection selbst hervorgerufene locale Entzündung zu beziehen geneigt ist.

Entgegengesetzte Resultate erhielt Pohl[2]), der nach innerlicher Eingabe von Pfefferminzöl, sowie von anderen ätherischen Oelen stets eine Leucocytenvermehrung im Blute seiner Versuchsthiere nachweisen konnte.

Die nach subcutaner Injection von ätherischen Oelen, wenn auch ziemlich spät, eintretende Vermehrung von weissen Blutkörperchen, bringt dieser Autor, gleich Marcuson, mit den an der Injectionsstelle sich bildenden Abscessen in Zusammenhang.

Was den Einfluss des Pfefferminzöls auf den thierischen Organismus anbetrifft, so zeigte Marcuson[3]), dass der Blutdruck durch dasselbe anfangs ganz regelmässig erhöht, später aber er-

1) Markuson, Das Pfefferminzöl, Diss., Halle, 1877.
2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 25, 1889, p. 51.
3) Markuson, l. c.

niedrigt wird. Hand in Hand mit dieser Blutdruckveränderung geht die Zunahme und Abnahme der Pulsfrequenz. Auch die Respiration ist anfangs gesteigert. Diese Einwirkung des Oeles auf Blutdruck, Puls und Respiration ist nach Marcuson als eine rein centrale anzusehen. Der Tod der Thiere erfolgt also im späteren Stadium der Vergiftung durch Lähmung des vasomotorischen und Respirationscentrums. — Derselbe Autor studirte den Einfluss des Pfefferminzöles auf die Reflexerregbarkeit beider Thierclassen und fand, dass das inhalirte, subcutan applicirte und milligrammweise ins Blutgefässsystem gespritzte Pfefferminzöl sich dem Strychnin gegenüber antidotarisch verhält, dass dagegen das in Centigrammen ins Gefässsystem gespritzte die Strychninwirkung noch verstärkt. Was die Körpertemperatur betrifft, so sagt darüber Marcuson Folgendes: „das per os genommene, subcutan applicirte und ins Gefässsystem injicirte Pfefferminzöl lässt die Temperatur des Körpers fast ganz unbeeinflusst, während das von der Lungenmucosa aufgenommene, sobald das Stadium der Bewusst- und Reactionslosigkeit eingetreten ist, ein rasches Sinken derselben hervorruft."

Die seit Alters her bekannte, aber nicht näher untersuchte antibacterielle Wirkung des Pfefferminzöles wurde von R. Koch[1]) bewiesen, indem er zeigte, dass das Pfefferminzöl Cholerabacillen noch in einer Verdünnung von 1 : 2000 tödtet, während Milzbrandbacillen schon unter dem Einfluss einer Pfefferminzlösung von 1 : 300,000 sich zu entwickeln aufhören, und die Pfefferminzöldämpfe tödten nicht nur die Milzbrandbacillen selbst, sondern auch deren Sporen.

L. Braddon[2]) kommt auf Grund seiner vielfachen vergleichenden Versuche zum Schluss, dass das Pfefferminzöl ein besseres Antisepticum sei, als Sublimat, Carbolsäure, Jodoform und Jod.

Soviel ist heutzutage über die Wirkungen des Pfefferminzöles in der Literatur bekannt.

---

1) Koch, Berl. klin. Wochenschrift 1884, Nr. 31.
2) Braddon, l. c.

5. Eigene Versuche.

Wirkung des Pfefferminzöles auf das Nervensystem.

Versuch I.

Einer Katze von 2900 g Körpergewicht wird um 12 h. 0,5 ccm. Pfefferminzöl in den Magen eingeführt [1]).

12 h. 40 m. Die Katze beginnt aufgeregt zu werden, sie blickt wild um sich her, läuft im Behälter rasend herum, klettert an den Wänden empor.

1 h. 20 m. Die Katze hat sich anscheinend beruhigt.

6 h. — m. Die Katze hat sich vollständig erholt.

Epikrise. 0,134 ccm. pro Kilo Pfefferminzöl bewirkten eine vorübergehende Erregung des Thieres.

Versuch II.

Derselben Katze wird um 10 h. 15 m. 1,5 ccm. Pfefferminzöl in den Magen gebracht.

10 h. 50 m. Die Katze rast wild umher, klettert fortwährend an den Wänden des Behälters empor, zeigt im Allgemeinen unsichere Bewegungen.

10 h. 40 m. Die Katze rast wie vorher, setzt das Klettern an den Wänden fort, trotz ihres häufigen Herunterfallens, ihre Bewegungen sind höchst unsicher, die Sensibilität stark herabgesetzt.

12 h. 10 m. Die Katze ist aufgeregt wie vorher.

12 h. 50 m. Die Katze versucht an den Wänden zu klettern, fällt alsbald auf den Rücken herunter, verbleibt aber in dieser Lage nicht lange, um ihre Tobversuche mit demselben Misserfolge zu wiederholen. Die Sensibilität ist bedeutend herabgesetzt. Die Herzthätigkeit und Respiration sind gut.

---

1) In allen Versuchen wurde das Ol. Menth. pip. Mitcham angewandt.

4 h. 10 m. Die Katze liegt im soporösen Zustande, unaufhörliches Zittern der Vorder- und Hinterpfoten, auch der Kopf macht fortwährende Bewegungen. Die Sensibilität ist vollständig herabgesetzt.

5 h. 45 m. Status idem.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist wieder bei Besinnung, sitzt, kann auch ein wenig gehen, empfindet schon starke mechanische Reize, die Herzthätigkeit und Respiration sind auffallend schlechter als gestern.

12 h. — m. Die Katze ist ziemlich munter, geht mit gespreizten Hinterpfoten, aber nicht taumelnd, die Sensibilität ist herabgesetzt, Herzthätigkeit und Respiration schwach.

4 h. — m. Status idem.

Am 3. Tage 10 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise. 1,5 ccm., pro Kilo = 0,513 ccm. Pfefferminzöl riefen Symptome einer hochgradigen Erregung beim Thiere hervor.

Der Erregung folgte ein soporöser Zustand, verbunden mit einer vollständigen Anästhesie, wobei aber die Herzthätigkeit und Respiration der Katze unbeeinflusst blieben und gut vor sich gingen. Das Thier erwachte zwar aus dem Sopor, wurde ziemlich munter, empfindlich gegen starke mechanische Reize, aber ging trotzdem später zu Grunde.

Versuch III.

Einer behufs eines anderen Versuches tracheotomirten und sehr matten Katze von 3200 g Körpergewicht wird um 11 h. 35 m. 1,0 ccm. Pfefferminzöl in den Magen gebracht.

1 h. 30 m. Die Katze, die schon ein Paar Tage matt liegt, beginnt sich zu bewegen und bietet Symptome einer entstehenden Erregung.

7 h. — m. Die Katze blickt wild um sich her und geht aufgeregt durchs Zimmer.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise. 1,0 ccm., pro Kilo = 0,312 ccm. Pfefferminzöl versetzten eine schon krank und matt gewesene Katze in einen erregten Zustand, dem der exitus letalis folgte.

Versuch IV.

Einer Katze von 3500 g Körpergewicht wird um 12 h. 5 m. 2,0 ccm. Pfefferminzöl in den Magen eingeführt.

12 h. 50 m. Die Katze scheint unruhig zu sein, sie geht fortwährend im Behälter herum, wobei der Gang nicht ganz sicher ist.

4 h. 15 m. Die Katze ist aufgeregt, sie versucht zu laufen, kann es aber nicht zu Stande bringen und fällt sofort um. Beim Liegen weist die Katze zitternde Bewegungen der Vorder- und Hinterpfoten auf. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt: die Katze reagirt schwach sowohl auf mechanische, wie auf elektrische Reize. Das Bewusstsein ist getrübt.

Am 2. Tage 10 h. — m. Die Katze hat sich vollständig erholt, ihr Gang ist sicher, die Sensibilität ist zurückgekehrt.

Am 3. und 4. Tage erwies sich die Katze gänzlich gesund.

Epikrise. Unter dem Einflusse von 2,0 ccm., pro Kilo = 0,571 ccm. Pfefferminzöl gerieth die Katze in einen von getrübtem Bewusstsein begleiteten Erregungszustand. Derselbe hielt nicht lange an und schon am zweiten Tage waren sämmtliche Vergiftungssymptome verschwunden.

Versuch V.

Derselben Katze wird um 5 h. 5 m. 2,5 ccm. Pfefferminzöl in den Magen gebracht.

6 h. — m. Die Katze wackelt beim Sitzen, geht sehr unsicher, wobei die Vorderpfoten in klonische Zuckungen gerathen. Die Sensibilität ist ein wenig herabgesetzt.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Mit Ausnahme mancher stark gerötheten Stellen in der Magen- und Darmschleimhaut ergiebt dieselbe nichts Abnormes.

Epikrise: 2,5 ccm., pro Kilo = 0,714 ccm. Pfefferminzöl erzeugten keine Erregung des Thieres, sondern von vornherein Symptome einer Depression.

Versuch VI.

Einer Katze von 1600 g Körpergewicht wird um 11 h. 20 m. 1,0 ccm. Pfefferminzöl in den Magen gebracht.

11 h. 45 m. Die Katze ist sehr aufgeregt, rast wild umher, geht rückwärts im Behälter herum, klettert an den Wänden desselben empor; die Katze scheint auch Hallucinationen zu haben, indem sie in die Luft stiert, die Pfoten durch die Spalten des Behälters fortwährend heraustreckt, als ob sie nach rgend etwas greifen würde.

12. h. 30 m. Die Katze tobt wie vor, klettert an den Wänden des Behälters, fällt dabei herunter und setzt gleich ihre unruhige Bewegungen fort, indem sie knurrend rückwärts geht.

1 h. 25 m. Status idem.

4 h. 30 m. Kein einziges von den früheren Symptomen ist nachgeblieben; die Katze ist sehr ruhig.

Am 2. Tage 10 h. 30 m. Die Katze hat sich vollständig erholt.

Am 3. Tage 10 h. — m. Die Katze ist völlig gesund.

Epikrise: 1,0 ccm., pro Kilo = 0,625 ccm. Pfefferminzöl versetzten die Katze in einen bedeutenden Erregungszustand verbunden mit Hallucinationen, der aber spurlos nach wenigen Stunden vorüber ging.

Versuch VII.

Derselben Katze wird um 4 h. 25 m. 1,5 ccm. Pfefferminzöl in den Magen gebracht.

5 h. — m. Die Katze ist deprimirt, vermag kaum sich zu bewegen und fällt bei jedem diesbezüglichen Versuch auf die Seite.

5 h. 30 m. Die Katze liegt besinnungs- und bewegungslos, kein Zittern der Glieder wahrzunehmen. Die Sensibilität gegen mechanische Reize ist völlig aufgehoben, nur starke elektrische Ströme rufen eine geringe Reaction hervor. Die Herzthätigkeit und die Athmung sind sehr gut.

6 h. — m. Status idem. — Es wird der Katze 1,5 mg. Strychnin subcutan injicirt.

6 h. 20 m. Die Katze stirbt unter den Symptomen eines beginnenden Strychnin-Tetanus.

Epikrise: 1,5 ccm. Pfefferminzöl, pro Kilo = 0,937 ccm. versetzten die Katze binnen einer Stunde in einen comatösen Zustand. Das dem Thiere einverleibte Strychnin richtete dasselbe sehr rasch unter Symptomen seiner beginnenden Wirkung zu Grunde.

Ergebniss: Die Wirkung des Pfefferminzöles auf das Nervensystem ist, wie es unsere Beobachtungen beweisen, eine sehr intensive. Schon 0,134 ccm. (pro Kilo Thier) des Oeles sind im Stande eine Erregung des Thieres zu erzeugen, während 0,312 ccm. (gleichfalls pro Kilo) Pfefferminzöl sogar ein mattes Thier (Vers. III) in einen Aufregungszustand versetzten. Dieser Erregung folgt nach Application grösserer Quantitäten des Oeles eine Depression, Sopor oder ein comatöser Zustand des Thieres, während welchen das letztere allmählich seine Empfindlichkeit und willkürlichen Bewegungen einbüsst. Das Thier kann noch aus diesem bewusst- und bewungslosen Zustande erwachen (Vers. II), seine Empfindungs- und Bewegungskraft wieder gewinnen oder, was häufiger der Fall ist, (jedenfalls in unseren Versuchen der Fall war), es geht in diesem Zustande zu Grunde. Dieser in Excitation und nachträglicher Depression sich kundgebende Zustand der Thiere ist auf eine durch das Pfefferminzöl hervorgerufene Alteration der Grosshirnrinde zu beziehen.

Dass es überhaupt das Grosshirn ist, welches in erster Reihe afficirt wird und nicht die Med. obl. oder das Rückenmark, dafür spricht zur Genüge diejenige Thatsache, dass erstens die Respiration und die Herzthätigkeit der Thiere bis kurz vor ihrem Tode unverändert gut vor sich gehen, mit anderen Worten, dass das Respirations- und die vasomotorischen Centren lange Zeit intact bleiben. Zweitens beweist der Versuch VII, in welchem das applicirte Strychnin (1,5 mg.) eine tetanisirende Wirkung auf eine vollständige bewegungslos liegende Katze ausübte, dass auch das Rückenmark vom Pfefferminzöl verschont geblieben war. Dass es aber die Rinde des Grosshirnes, wie wir ange-

nommen haben, und zwar die Region der psychischen Centren ist, welche in erster Linie vom Pfefferminzöl alterisirt wird, ist aus dem vorübergehenden Charakter des Vergiftungsbildes ersichtlich, da die Thiere aus ihrem besinnungs- und bewegungslosen Zustande wieder erwachen und sodann sich auch bewegen können.

B. Wirkung des Pfefferminzöles auf die Kreislaufsorgane.

Blutdruckversuch.

Es wird eine Katze von 4000 g Körpergewicht aufgebunden, rechts die Carotis communis freigelegt, in welche eine Canüle eingeführt wird, die mit einem Manometer in Verbindung steht, links die Vena jug. blossgelegt und mit einer Injectionscanüle versehen. Das Thier wird tracheotomirt, curaresirt und darauf wird die künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 16 m.	120—140	180	
17 „	130—140	180	
18 „	130—140	180	
20 „	130—140	180	
22 „	130—140	180	
24 „	130—140	180	
26 „	140—160	192	Injection von 0,1 ccm. Pfefferminzöl in die Vena jug.
27 „	150—160	192	
28 „	160—170	192	
29 „	160—180	192	
30 „	160—180	192	
31 „	160—180	192	
32 „	150—160	192	Curareinjection.
33 „	150—160	192	
42 „	160—170	192	Injection von 0,1 ccm. Pfefferminzöl in die Vena jug.
44 „	160—180	192	
46 „	170—180	192	
48 „	160—180	192	
50 „	160—180	192	
52 „	160—180	192	
54 „	180—200	192	
56 „	180—200	192	Curareinjection.
58 „	160—180	192	
12 h. — m.	160—170	192	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 2 m.	100—110	168	Injection von 0,1 ccm. Pfefferminzöl in die Vena jug.
4 „	90—100	168	
6 „	80— 90	168	
8 „	50— 60	120	
10 „	30 — 40	120	
12 „	100—110	168	
14 „	100—120	168	
16 „	30— 40	120	
18 „	20— 30	120	
20 „	10— 20	72	
22 „	10— 20	72	
24 „	10— 20	72	Abbruch des Versuches.

Ergebniss. Diese Beobachtung ist für die Wirkung des Pfefferminzöles auf das Verhalten des Blutdruckes von einem eindeutigen und sehr instructiven Charakter: so lange die Injectionsmenge des Oeles nicht mehr als 0,05 ccm. pro Kilo Thier betraf, war der Blutdruck constant und bedeutend über den normalen erhöht, — wurde aber diese Dose durch eine neue Injection von 0,1 ccm. (pro Kilo = 0,025 ccm.) überschritten, so fiel der Blutdruck progressiv und tief herab.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Schon aus der geringen Zahl der mit dem Pfefferminzöl gemachten Beobachtungen ergiebt sich so eine unverkennbare Aehnlichkeit seiner Wirkung mit der des Menthols, dass Alles was oben über das letztere gesagt wurde, auch auf das Pfefferminzöl bezogen werden kann. Ich will hier nur auf die grössere Intensität der Pfefferminzwirkung hinweisen, da vom Oele entsprechend kleinere Dosen als vom Menthol, z. B. eine heftige Erregung des Thieres bewirken können und auch in geringen Mengen den exitus letalis der Thiere hervorrufen.

VII.

Terpenfreies Pfefferminzöl (Ol. Menth. pip. sine terpeno, Hänsel).

Eigene Versuche.

A. Wirkung dieses Oeles auf das Nervensystem.

a. Kaltblüter.

Versuch I.

Einem 35 g schweren Frosche wird um 4 h. 10 m. 0,01 ccm. Ol. M. p. s. t. (mit Ol. oliv. gemischt) subc. injic.

6 h. 30 m. Der Frosch bewegt sich sehr träge, auf den Rücken gelegt, kann er die Bauchlage nicht mehr einnehmen; gegen mechanische Reize reagirt der Frosch nicht, wohl gegen chemische und elektrische.

Am 2. Tage 10 h. — m. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche, ist unempfindlich gegen mechanische Reize, dagegen rufen electrische Ströme in Contact mit dem Rückenmark, dem blossgelegten N. ischiadicus und den angehörigen Muskeln gebracht lebhafte Zuckungen des Frosches hervor.

7 h. — m. Der Frosch ist todt.

Epikrise. 0,01 ccm. Ol. Menth p. s. t. versetzen den Frosch in einen bewegungslosen Zustand verbunden mit einer Unempfindlichkeit gegen mechanische Reize, von welchem derselbe sich nicht mehr erholt.

Versuch II.

Einem 30 g schweren Frosche wird um 4 h. 15 m. 0,02 ccm. Ol. Menth. p. s. t. subc. injic.

6 h. 35 m. Die Bewegungen des Frosches sind sehr träge, die Rückenlage kann er nicht verlassen, reagirt nur auf chemische und elektrische Reize.

Am 2. Tage 10 h. 20 m. Der Frosch liegt bewegungslos, ist unempfindlich gegen die stärksten mechanischen Reize, elektrische Reize dagegen erzeugen Zuckungen des Frosches gleichgültig, ob sie nun auf den blossgelegten N. ischiadicus, das Rückenmark oder die Muskeln applicirt werden.

4 h. — m. Status idem.

Am 3. Tage 9 h. — m. Der Frosch ist todt.

Epikrise. 0,02 ccm. des Oeles bewirkten den Tod des Frosches unter denselben Symptomen, wie im vorigen Versuche.

Versuche mit Fröschen, denen 0,03 und 0,04 ccm. des terpenfreien Pfefferminzöles injicirt wurde ergaben identische Resultate mit den Versuchen I und II.

Versuch III.

2 Frösche von 50 g und 60 g Körpergewicht werden um 10 h. 15 m. unter eine Glasglocke gesetzt, an deren Wände einige Tropfen des verdunstenden terpenfreien Pfefferminzöles vertheilt werden.

10 h. 20 m. Die Frösche sind vollständig bewegungslos, unempfindlich gegen mechanische Reize, reagiren dagegen sehr lebhaft auf chemische und elektrische Reize.

10 h. 30 m. Beiden Fröschen wird je $^2/_{200}$ mg. Strychnin subcutan injicirt.

11 h. 5 m. Beide Frösche sind in einen ausgesprochenen Strychnin-Tetanus verfallen.

Epikrise: Ein nicht mehr als 5 Minuten währendes Verbleiben der Frösche in einer Atmosphäre von verdunstendem terpenfreien Pfefferminzöl genügte schon, um sie in einen bewegungslosen Zustand zu versetzen. Nur auf elektrische Reizung von Rückenmark, Ischiadicus und Muskeln traten noch in diesem Zustande Zuckungen der Frösche ein, sonst waren die letzteren gegen mechanische Reize absolut unempfindlich.

Versuch IV.

Einem 40 g schweren Frosche wird $^2/_{200}$ mg. Strychnin um 11 h. 33 m. subcutan injicirt und gleich darauf ebenfalls subc. 0,04 ccm. Ol. Menth. p. s. t. applicirt.

12 h. — m. Der Frosch befindet sich in einem ausgesprochenen tonischen Krampfzustande.

Es wurden noch einige derartige Versuche mit Fröschen gemacht, denen das terpenfreie Pfefferminzöl vor oder nach der Strychninapplication injicirt wurde und in allen diesen Fällen lagen die Frösche nach einiger Zeit von tonischen Krämfen befallen da.

Ergebniss. Die hier beschriebenen und erwähnten Versuche ergaben einen Symptomencomplex, dem wir schon bei den „Mentholfröschen" begegneten und der dort seine ausführliche Auseinandersetzung fand. Indem ich somit bezüglich der Erklärung dieses Vergiftungsbildes auf die oben erwähnten Versuche verweise, möchte ich auf ein Moment aufmerksam machen, welches ausser den beim „Menthol" erwähnten zu Gunsten der hier vermuthlich vorliegenden Narcose zu sprechen im Stande ist. Ich meine die Erscheinung des durch die Strychninapplication hervorgerufenen Tetanus, — eine Erscheinung, die auf ein Intactbleiben des Rückenmarks nach der hier vorgenommenen Vergiftung hinweist. Ich möchte noch weiter bemerken, dass die durch das terpenfreie Pfefferminzöl hervorgerufene Narcose anscheinend viel tiefer als bei den Mentholfröschen ist, da die letzteren event. noch erwachen konnten, während hier die Frösche stets in der Narcose zu Grunde gingen.

b. Warmblüter.

Versuch I.

Einer Katze von 2100 g Körpergewicht wird um 12 h. 15 m. 0,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen eingeführt.

1 h. 15 m. Keine Wirkung wahrnehmbar.

5 h. 30 m. Keine Wirkung.

Am 2. Tage — 10 h. — m. Die Katze ist vollständig gesund.

Epikrise. 0,5 ccm. terpenfr. Pfefferminzöl, pro Kilo = 0,238 ccm. übten keine Wirkung auf das Thier aus.

Versuch II.

Einer Katze von 2550 g Körpergewicht wird um 11 h. 25 m. 1,0 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen gebracht.

11 h. 50 m. Die Katze ist deprimirt, bewegt sich ungern, indem sie das Sitzen vorzieht; unaufhörliche Bewegungen des Kopfes.

12 h. 15 m. Beim Versuch zu gehen fällt die Katze auf die Seite, sonst status idem.

1 h. 30 m. Status idem.

4 h. 35 m. Die Katze ist munter, zeigt keine Bewegungen des Kopfes mehr auf, zieht zwar das Sitzen vor, aber zum Gehen gezwungen bietet sie dabei keine Abweichungen von einer gesunden Katze.

Am 2. Tage — 11 h. — m. Die Katze ist ganz munter, kein einziges von den gewesenen Symptomen ist vorhanden.

Am 3. Tage — 10 h 30 m. Die Katze ist vollkommen gesund.

Epikrise. 1,0 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,39 ccm. versetzten die Katze in einen depressorischen Zustand, erzeugten bei ihr eine Unsicherheit des Ganges und klonische Zuchungen des Kopfes, alles Symptome von vorübergehendem Charakter, von denen schon am 2. Tage nach der Oelapplication kein einziges übrig blieb.

Versuch III.

Der Katze wird um 12 h. 15 m. 1,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen applicirt.

1 h. 30 m. Die Katze ist benommen, zittert.

4 h. — m. Die Katze liegt in benommenem Zustande, ohne sich aufrichten zu können, fortwährende Gehbewegungen

der Vorderpfoten und klonische Zuckungen der Hinterpfoten, von Zeit zu Zeit fährt die Katze zusammen, die Sensibilität ist herabgesetzt, nur auf starke elektrische Reize reagirt die Katze ein wenig.

6 h. — m. Die Katze ist munter, auch die Zitterbewegungen der Vorder- und Hinterpfoten haben ein wenig an Intensität abgenommen, doch fährt die Katze von Zeit zu Zeit zusammen, auch die Empfindlichkeit der Katze scheint zugenommen zu haben.

6 h. 30 m. Status idem. — Der Katze wird 0,9 mg. Strychnin subcutan injicirt.

6 h. 45 m. Ausgesprochener Strychnin-Tetanus.

9 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise. 1,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,58 ccm. riefen Symptome ähnlich wie im vorigen Versuche hervor, die aber hier viel intensiver ausgesprochen waren, da nicht nur der Kopf, sondern der ganze Körper des Thieres von klonischen Zuckungen befallen waren; und auch diese schweren Symptome fingen allmählich zu verschwinden an, als aber die Katze durch das applicirte Strychnin zu Grunde gerichtet wurde.

Versuch IV.

Einer Katze von 2100 g Körpergewicht wird um 11 h. 20 m. 1,0 ccm. Ol Menth. p. s. t. in den Magen eingeführt.

1 h. 10 m. Keine Wirkung.

4 h. 25 m. Die Katze ist deprimirt, ihr Gang ist unsicher, die Sensibilität ist herabgesetzt; tiefe Nadelstiche bewirken eine kaum merkbare Reaction.

Am 2. Tage 10 h. — m. Die Katze sitzt im Winkel des Behälters und bewegt sich sehr ungerne, dazu gezwungen zeigt sie klonische Zuckungen der Hinterpfoten, während die Vorderpfoten sich frei bewegen. Die Sensibilitäist herabgesetzt wie vorher.

4 h. — m. Status idem.

Am 3. Tage 9 h. 30 m. Zwingt man die Katze zum

Gehen, so merkt man auch ein Zittern der Vorderpfoten, sonst ist die Katze munter wie an den vorigen Tagen.

Epikrise. 1,0 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,476 ccm. erzeugten eine Depression der Katze verbunden mit einer Unsicherheit des Ganges und klonischen Zuckungen aller Extremitäten; während die Depression am 3. Tage nach der Oelapplication schon bedeutend abgenommen hatte, blieben die klonischen Zuckungen bestehen.

Versuch V.

Derselben Katze wird um 10 h. 40 m. 1,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen gebracht.

12 h. — m. Die Katze liegt besinnungs- und bewegungslos, die Empfindlichkeit für mechanische Reize ist herabgesetzt, nur auf starke elektrische Reize reagirt die Katze ein wenig. Die Herzthätigkeit und die Respiration sind gut.

4 h. 30 m. Die Herzthätigkeit ist bedeutend schwächer, die Respiration ist erschwert, sonst status idem.

5 h. 50 m. Der Puls ist sehr schlecht, die Athmung stark dyspnoisch, sonst status idem.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Epikrise. 1,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,71 ccm. versetzten die Katze sehr rasch in einen comatösen Zustand begleitet von einer fast vollständigen Anästhesie des Thieres. Auffallend schnell begann in diesem Versuche die Thätigkeit des Herzens zu erlahmen und die Respiration schwach zu werden, worauf der Tod des Thieres eintrat.

Versuch VI.

Einer Katze von 4600 g Körpergewicht wird um 10 h. 40 m. 3,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen gebracht.

12 h. — m. Keine Wirkung.

4 h. — m. Keine Wirkung.

7 h. 10 m. Die Katze ist deprimirt, wackelt beim Sitzen und geht unsicher.

Am 2. Tage 10 h. — m. Die Katze bewegt sich sehr ungern, zieht das Sitzen vor, zum Gehen gezwungen weist sie klonische Zuckungen der Hinterpfoten auf.

1 h. 30 m. Status idem.

Am 3. Tage 9 h. — m. Die Katze hat sich erholt, bewegt sich ziemlich frei, doch die Hinterpfoten zittern noch beim Gehen ein wenig.

Epikrise: 3,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,76 ccm. riefen eine Depression des Thieres mit allen für diesen Zustand eigenthümlichen Symptomen hervor, von denen schon am 3. Tage nach der Application des Oeles nur die klonischen Zuckungen der Hinterpfoten übrig blieben.

Versuch VII.

Derselben Katze wird um 4 h. 40 m. 30 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen eingeführt.

5 h. 35 m. Die Katze ist sehr deprimirt.

6 h. 20 m. Die Katze ist sehr benommen, der Gang ist höchst unsicher, die Katze liegt meistentheils, kann jedoch mit grosser Anstrengung sich aufrichten. Puls und Athmung schwach.

Am 2. Tage 9 h. — m. Die Katze ist todt.

Section: Dieselbe ergab einige stark geröthete Stellen in der Magenschleimhaut, Hämorrhagien im unteren Ende des Dünndarmes und in der Schleimhaut des Dickdarmes. Herz und Lunge normal. Nieren und Leber hyperämisch.

Epikrise: 3,0 ccm. des Oeles, pro Kilo = 0,63 ccm. bewirkten bei dieser Katze, die schon im früheren Versuche 3,5 ccm. Ol. Menth. p. s. t. bekam, einen soporösen Zustand, in welchem das Thier unter Symptomen der erlahmenden Herzthätigkeit und Respiration rasch zu Grunde ging.

Versuch VIII.

Einer Katze von 2560 g Körpergewicht wird um 9 h. 30 m. 2,0 ccm. Ol. Menth. p. s. t. in den Magen gebracht.

10 h. — m. Die Katze, die sonst sehr munter war, ist jetzt deprimirt.

10 h. 30 m. Die Katze ist benommen, wackelt fortwährend, geht höchst unsicher, wobei sie häufig auf die Seite fällt; der Kopf der Katze ist von unaufhörlichen Zuckungen befallen, ihre Sensibilität ist herabgesetzt.

12 h. — m. Die Katze zittert fortwährend, der Kopf ist am meisten an den Krämpfen betheiligt.

6 h. — m. Die Katze liegt besinnungs- und bewegungslos, reagirt nur auf die stärksten elektrischen Reize, ab und zu durchfahren klonische Zuckungen den ganzen Körper, wobei die Vorderpfoten an den letzteren ganz besonders betheiligt sind, während die Hinterpfoten viel weniger von denselben betroffen sind. Die Herzthätigkeit und die Respiration sind noch nicht alterirt.

Am 2. Tage 10 h. — m. Status idem.

3 h. 30 m. Das Herz arbeitet viel schwächer, als bis jetzt, die Athmung ist erschwert, die Convulsionen sind seltener, sonst status idem.

7 h. — m. Die Katze liegt besinnungs- und bewegungslos wie vorher, aber wird fast nicht mehr von klonischen Zuckungen befallen, die Sensibilität ist fast völlig herabgesetzt, nur auf die stärksten elektrischen Reize reagirt die Katze ein wenig. Die Herzthätigkeit und die Athmung sind sehr schwach.

Am 3. Tage 10 h. — m. Die Herzaction ist noch mehr in Erlahmung begriffen, die Athmung liegt gleichfalls darnieder, sonst status idem.

1 h. — m. Starke Dyspnoe, sonst status idem.

1 h. 30 m. Die Katze ist todt.

Epikrise. Nach der Application von 2,0 ccm. Ol. Menth. p. s. t., pro Kilo = 0,78 ccm. lebte die Katze 52 Stunden, von welchen sie 43 Stunden in einem besinnungs- und bewegungslosen Zustande, der nur ab und zu von klonischen Zuckungen unterbrochen wurde, verbrachte. Ueber 24 Stunden waren Herzthätigkeit und Respiration nicht alterirt und doch ging das Thier zuletzt an Erlahmung der Athmung und theils auch der Herzaction zu Grunde.

Ergebniss. Bei näherer Betrachtung der beschriebenen Beobachtungen fällt uns eine Eigenthümlichkeit, die ihnen allen

gemein ist, besonders auf. Dieselbe bestand in der Abwesenheit von Symptomen, die auf eine Erregung der Versuchsthiere hinweisen könnten, mit anderen Worten, in keinem von den Versuchen wurde durch das applicirte terpenfreie Pfefferminzöl ein Erregungszustand der Thiere hervorgerufen, vielmehr wurde von vornherein eine Depression derselben beobachtet. Die letztere bot ebenfalls ein charakteristisches Verhalten insoferne, als sie von krampfartigen Zuckungen begleitet war, die in einem so hohen Grade auftraten, wie wir es bei den früheren Thieren welche mit Menthol oder mit dem einfachen Pfefferminzöl vergiftet wurden, nicht zu sehen Gelegenheit hatten. Es fiel uns weiterhin in diesen Versuchen auf, dass mit Ausnahme vom Versuche II in keinem anderen eine restitutio ad integrum des Versuchsthieres nach der Vergiftung stattfand und dass im günstigsten Falle das Thier, nachdem es sich erholt hatte an zitternden Bewegungen der Hinterpfoten litt. Es sei noch schliesslich zur Charakteristik dieser Versuche bemerkt, dass die Herzaction und die Respiration ebenfalls früher zu erlahmen begonnen, als das der Fall bei den mit Menthol und terpenhaltigem Pfefferminzöl vergifteten Thieren war.

B. Wirkung des terpenfreien Pfeffermünzöles auf die Kreislaufsorgane.

Blutdruckversuche.

Versuch I.

Katze von 2500 g Körpergew. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung, die Jugularis sin. ist mit einer Injectionscanüle versehen. Tracheotomie. Curare. Künstliche Athmung.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
5 h. 35 „	120—140	196	
37 „	120—140	196	
39 „	130—150	196	
41 „	130—150	196	

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
5 h. 43 m.	120—140	168	Injection von 0,1 ccm. Ol. Menth.
45 „	120—140	168	p. s. t. in die Vena jug.
47 „	120—140	168	
49 „	130—150	168	Convulsionen des Thieres, es wird
51 „	130—150	168	Curare injicirt.
53 „	130—150	168	
55 m.	110—120	156	
56 „	90—100	156	
5 h. 58 „	80— 90	138	
6 „ — „	80— 90	138	
2 „	80— 90	138	
4 „	90—100	144	
8 „	100—120	150	
12 „	120—140	150	
15 „	100—120	150	
18 „	90—110	150	
20 „	80— 90	150	
22 „	100—120	150	
24 „	100—120	150	Injection von 0,1 ccm. desselben
25 „	80—100	138	Oeles in die Vena jug.
26 „	60— 80	138	
28 „	60— 70	126	
30 „	60— 70	126	
32 „	50— 60	126	
34 „	60— 70	126	
36 „	80— 90	126	
40 „	80— 90	126	
42 „	80— 90	132	
44 „	80— 90	132	
46 „	80— 90	132	
48 „	80— 90	132	Abbruch des Versuches.

Epikrise: Nach der ersten Injection, welche 0,04 ccm. Ol. Menth. p. s. t. pro Kilo Thier betrug, blieb der Blutdruck fast unveränderlich, — sobald aber die 2. Inj. erfolgte, begann der Blutdruck allmählich zu sinken und fiel schliesslich nach der 3. Inj. noch tiefer herab. Die Pulsfrequenz dagegen war während des ganzen Versuches in Abnahme begriffen.

Versuch II.

Katze von 3200 g Körpergew. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung. Tracheotomie. In die Trachea wird eine Canüle hineingebracht, die mit einem spindelförmigen

Glasgefässe in Verbindung gesetzt wird; im letzteren befindet sich ein mit terpenfreiem Pfefferminzöl durchtränkter Wattebausch und somit kann die Katze zum Einathmen der Oeldämpfe genöthigt werden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
12 h. 15 m.	150—160	180	Der Wattebausch ist im Glasgefässe noch nicht vorhanden.
16 „	140—160	180	
17 „	140—160	180	
18 „	140—160	180	
19 „	140—160	180	
20 „	150—160	180	Der mit terpenfreiem Pfefferminzöl durchtränkte Wattebausch wird ins Glasgefäss hineingethan und somit die Katze zum Einathmen der Oeldämpfe veranlasst.
21 „	140—160	180	
22 „	140—160	180	
24 „	160—170	192	
26 „	160—170	192	Die Sensibilität ist bedeutend herabgesetzt: auf starke mechanische und elektrische Reize reagirt die Katze nur wenig.
28 „	160—180	204	
30 „	160—180	204	
33 „	160—170	192	
36 „	160—170	192	
40 „	160—170	204	
42 „	150—160	204	
45 „	160—170	204	
50 „	160—170	204	
55 „	160—170	204	
1 h. — „	160—180	204	
2 „	160—180	204	
4 „	160—180	204	
8 „	160—180	204	
15 „	160—180	204	Der Wattebausch wird aus dem Glasgefässe entfernt, die Katze athmet reine Luft ein.
18 „	140—160	192	
20 „	140—160	192	
22 „	140—150	192	Die Sensibilität ist noch mehr herabgesetzt, tiefe Nadelstiche bleiben fast reactionslos.
25 „	140—150	192	
28 „	140—150	192	

Abbruch des Versuches.

Die Canüle wurde in der Trachea gelassen, die Operationswunde vernäht und mit 1 % Menthollösung (in Ol. oliv.) desinficirt, darauf die Katze entfesselt.

4 h. 30 m. Die Katze ist ziemlich munter, hat sich anscheinend erholt, die Sensibilität ist zurückgekehrt.

Am 2. Tage 9 m. Die Katze ist matt, isst Nichts, sonst sind keine Vergiftungssymptome wahrnehmbar.

Die Katze befand sich noch einige Tage im selben Zustande und wurde schliesslich behufs eines anderen Versuches vergiftet.

Epikrise: Fast eine Stunde wurde die Katze veranlasst die Dämpfe des terpenfreien Pfefferminzöles einzuathmen und ebenso lange wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet, — athmete die Katze reine Luft ein, so fiel der Blutdruck bis auf die normale Höhe herab. Die Pulsfrequenz änderte sich in entsprechender Weise.

Ergebniss. Der erste Versuch ergab, dass geringe Dosen des terpenfreien Pfefferminzöles (0,04 ccm. pro Kilo Thier betragend) den Blutdruck wenig alteriren, während grössere denselben bedeutend herabsetzen; der zweite Versuch lieferte ein Resultat, welches als eine Ergänzung des zuerst gewonnenen dienen kann, da er bewies, dass sehr geringe Mengen desselben Oeles (bloss eine Einathmung seiner Dämpfe) den Blutdruck und auch die Pulsfrequenz sogar erhöhen können. Vergleichen wir dieses Ergebniss mit den Resultaten der Blutdruckveränderung unter dem Einflusse von Menthol und dem terpenhaltigen Pfefferminzöle, so sehen wir, dass die letzteren im Stande sind noch in viel grösseren Dosen genommen, den Blutdruck und die Pulsfrequenz zu erhöhen, — eine Eigenschaft, die also dem terpenfreien Pfefferminzöle erst in seinen geringsten Dosen (bloss beim Einathmen seiner Dämpfe) zukommt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Nach der ziemlich ausführlichen Beschreibung der mit dem terpenfreien Pfefferminzöle gewonnenen Versuchsresultate bleibt mir nur die Deutung der letzteren kurz anzugeben übrig. Das eigenthümliche Verhalten dieses Oeles, welches von vorneherein, schon in geringen Dosen, sich in einer Depression des Thieres, verbunden mit clonischen Krämpfen desselben und im weiteren

Verlaufe auch mit einer verhältnissmässig früh eintretenden Erlahmung der Respiration und Herzaction kundgab und welches in Bezug auf die Blutcirculation auch in den Blutdruckversuchen ihren typischen Ausdruck fand, — dieses Verhalten, meine ich, spricht für eine intensive Wirkung des terpenfreien Pfefferminzöles auf das Nervensystem (welche in einer anfänglichen Reizung und einer nachträglichen Lähmung besteht), — von dem in erster Linie das Grosshirn und nach ihm die med. obl. befallen wird. Das ganze Vergiftungsbild weist darauf hin, dass die Affection des Grosshirnes sich nicht nur auf seine „psychische Sphäre" beschränkt (Depression, Narcose), sondern dass auch die motorische Region seiner Rinde in Mitleidenschaft gezogen ist (Vorhandensein von Krämpfen). Das Rückenmark bleibt, wie es der Strychnintetanus im Versuche III zeigt, von der Oelwirkung verschont, wahrscheinlich infolge des schon früh eintretenden Todes des Thieres. Es erübrigt nun jetzt auf die interessante und nicht minder wichtige Frage einzugehen, warum wirkt denn eigentlich das terpenfreie Pfefferminzöl deprimirend auf die Versuchsthiere, während das terpenhaltige Pfefferminzöl fast in einer doppelten Dose wie das erstere noch stark excitirend auf dieselben wirkt? Es liegt augenscheinlich der Schwerpunkt der verschiedenen Wirkung dieser Oele im Vorhandensein resp. in der Abwesenheit von Terpenen, denn der zweite bekannte Bestandtheil, das Menthol, befindet sich ja sowohl im terpenfreien wie im terpenhaltigen Pfefferminzöle. Es folgt somit als nothwendige Folgerung dieser Prämisse der Satz: den Terpenen kommt die excitirende Wirkung, die das Oel auf das Nervensystem der Thiere hervorruft, zu. Nun wollen wir diese logische Folgerung auch durch Thatsachen zu beweisen suchen.

Betrachten wir behufs dessen wieder das terpenhaltige Pfefferminzöl einerseits und das Menthol andererseits — zwei Substanzen, die sich gleichfalls durch den Gehalt an Terpenen von einander unterscheiden. Unsere Versuche an Warmblütern zeigen,

dass erst eine Mentholmenge von 0,48 g pro Kilo Thier berechnet, im Stande ist eine Excitation des Versuchsthieres zu erzeugen, dagegen kann schon eine Gabe von 0,13 ccm. terpenhaltigen Pfefferminzöles ebenfalls pro Kilo Thier eine bedeutende Erregung des letzteren bewirken. Ziehen wir dabei noch in Betracht, dass in diesen 0,13 ccm. terpenhaltigen Pfefferminzöles der Gehalt an Menthol, wie es beim Mitchamöl der Fall ist, ein höchst geringer sein muss, so werden wir zugeben müssen, dass in diesen Versuchen nicht dem Menthol, sondern den Terpenen die Ursache der excitirenden Wirkung des terpenhaltigen Pfefferminzöles zuzurechnen ist. Es ist also aus dieser Thatsache ersichtlich, dass das Menthol (ein oxydirtes Terpen) wohl reizend auf das Nervensystem der Thiere wirkt, aber in viel geringerem Grade als die nicht oxydirten Terpene des Pfefferminzöles, — und würden wir so eine Menge des letzteren einem Thiere einverleiben, welche die erste reizend wirkende Mentholmenge, d. h. 0,48 g pro Kilo Thier enthalten sollte, dann würde das Nervensystem des Thieres durch die doch überwiegende Menge der Terpene entschieden schwer gelähmt sein. Kehren wir jetzt zu unseren Versuchen mit dem terpenfreien Pfefferminzöl zurück. Auf Grund unserer Auseinandersetzungen können wir sagen: das Ol. Menth. pip. sine terpeno wirkte deswegen nicht excitirend auf das Nervensystem der Säugethiere, weil ihm die Terpene fehlen und das in ihm vorhandene Menthol viel zu gering ist, um in den angewandten Dosen eine Erregung des Versuchsthieres hervorrufen zu können. Aber nun entsteht die wichtige Frage, warum wirkte denn das terpenfreie Pfefferminzöl deprimirend auf das Nervensystem aller Versuchsthiere? Auf diese Frage können wir nur mit einer Vermuthung antworten und zwar, dass die noch nicht völlig erforschte chemische Natur der ätherischen Oele wahrscheinlich viel mannigfaltiger und variabler, als man

sie bis jetzt kennt, ist und dass die letzteren ausser den angenommenen Stearoptenen und Elaeoptenen noch Etwas enthalten müssen, was wir eben noch nicht kennen und was in unseren Versuchen mit dem terpenfreien Pfefferminzöle demselben die lähmende Wirkung auf das Nervensystem der Thiere verlieh.

Inhaltsverzeichniss.

Seite.

I. **Campher** 7
A. Historisches 7
B. Der Campherbaum und die Gewinnung des Camphers . . . 13
C. Chemisches 17
D. Therapeutische Anwendung des Camphers 21
E. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Camphers 32

II. **Camphocarponsäure und ihr Natriumsalz** 51
1. Chemisches 51
2. Eigene Versuche 57
A. Wirkung des camphocarbonsauren Natriums auf d. Nervensystem 57
B. Wirkung des camphocarbonsauren Natriums auf die Kreislaufsorgane 59

III. **Borneocampher (Borneol)** 65
1. Chemisches 65
2. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Borneols 69
3. Eigene Versuche 73
A. Wirkung des Borneols auf das Nervensystem 73
B. Wirkung des Borneols auf die Kreislaufsorgane . . . 86

IV. **Borneolessigsäureester.** Eigene Versuche 108
A. Wirkung des Borneolessigsäureesters auf d. Nervensystem . . 108
B. Wirkung des Berneolessigsäureesters auf die Kreislaufsorgane 115

V. **Menthol** 124
1. Chemisches 124
2. Therapeutische Anwendung des Menthols 126
3. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Menthols 135
4. Eigene Versuche 139
A. Wirkung des Menthols auf das Nervensystem 139
B. Wirkung des Menthols auf die Kreislaufsorgane . . . 150
Anhang 162

VI. **Pfefferminzöl (Ol. Menth. pip.)** 164
1. Historisches 164
2. Chemisches 173
3. Therapeutische Anwendung des Pfefferminzöles 176
4. Experimentelle Untersschungen über die Wirkung d. Pfefferminzöles 177
5. Eigene Versuche 180
A. Wirkung des Pfefferminzöles auf das Nervensystem . . . 180
B. Wirkung des Pfefferminzöles auf die Kreislaufsorgane . . 185

VII. **Terpenfreies Pfefferminzöl (Ol. Menth. pip. sine terpeno, Hänsel).** Eigene Versuche 187
A. Wirkung des terpenfreien Pfefferminzöles auf d. Nervensystem 187
B. Wirkung des terpenfreien Pfefferminzöles auf die Kreislaufsorgane 195

Thesen.

1. Die Einführung des Carboxyls CO_2H in aromatische Verbindungen vermindert resp. hebt ihre toxische Wirkung auf.
2. Das Menthol ist ein wichtiges Antemeticum.
3. Die Camphersäure ist den übrigen Antihidroticis vorzuziehen.
4. Europhen ist ein gutes Ersatzmittel des Jodoforms.
5. Eine im frühen Alter plötzlich auftretende Hemiplegie ohne auffindbare Ursache einer Embolie soll stets den Verdacht auf Lues erwecken.
6. Die abgeschwächte Wirkung der Infectionskrankheiten ist auf eine allmählich eintretende Immunisirung der Menschheit zu beziehen.